ISSN 0042-4609

ВЕСТНИК
ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ

научно-практический рецензируемый журнал

№ 6, 2011

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ»

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ»
Рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1924 году.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-28563 от 15.06.2007.

Адрес редакции
107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6
ФГБУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России»

Редакция журнала
«Вестник дерматологии и венерологии»
тел.: (499) 785-20-96
e-mail: karamova@cnikvi.ru

Менеджер по рекламе
тел.: (499) 785-20-21
e-mail: ershova@cnikvi.ru
www.vestnikdv.ru

Издательство
ЗАО ФИД «Деловой экспресс»
125167, Москва, 4-я ул. 8 Марта, д. 6а,
тел./факс: (495) 787-52-26
e-mail: info@dex.ru

Перепечатка материалов или их фрагментов допускается только по согласованию с редакцией в письменном виде.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламы.

Цена свободная.

Тираж 3 350 экз.

Отпечатано в типографии ЗАО «ТДДС–СТОЛИЦА–8».

Индекс для подписчиков – 72082.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России при защите кандидатских и докторских диссертаций.

Электронная версия журнала «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» размещена на сайте Научной Электронной библиотеки. Условия доступа к журналу можно найти на сайте www.elibrary.ru Журнал «ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ И ВЕНЕРОЛОГИИ» включен в Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

Редакционная коллегия

Главный редактор
Кубанова А.А.

Заместители главного редактора
Самсонов В.А.
Львов А.Н.

Ответственный секретарь
Лесная И.Н.

Научный редактор
Миченко А.В.

Члены редакционной коллегии
Бакулев А.Л. (Саратов)
Волнухин В.А. (Москва)
Гладько В.В. (Москва)
Дубенский В.В. (Тверь)
Заславский Д.В. (С.-Петербург)
Иванов А.М. (С.-Петербург)
Кубанов А.А. (Москва)
Кунгуров Н.В. (Екатеринбург)
Мартынов А.А. (Москва)
Новиков А.И. (Омск)
Панова О.С. (Москва)
Перламутров Ю.Н. (Москва)
Разнатовский К.И. (С.-Петербург)
Самцов А.В. (С.-Петербург)
Сидоренко С.В. (С.-Петербург)
Скрипкин Ю.К. (Москва)
Суворова К.Н. (Москва)
Фриго Н.В. (Москва)
Шакуров И.Г. (Самара)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.Б. КАРПОВ, А.В. ЗУЕВ, Р.М. ТАХАУОВ, Е.В. КОСТРЫКИНА, Д.Е. КАЛИНКИН, Ю.А. САМОЙЛОВА
Анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи населения, проживающего в зоне воздействия крупного предприятия атомной индустрии — 6

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.М. БУТАРЕВА, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, И.А. КАППУШЕВА, Е.В. СПИРИДОНОВА, Ю.Ю. ЕГОРОВА
Принципы комбинированной терапии акне — 13

С.В. РОТАНОВ, С.Р. ОСМАНОВА
Современные методы первичного обследования для выявления больных сифилитической инфекцией в Российской Федерации — 18

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Р. ХАЙРУТДИНОВ, А.Ф. МИХАЙЛИЧЕНКО, А.А. ПИСКУНОВА, А.В. САМЦОВ, А.М. ИВАНОВ, Е.Н. ИМЯНИТОВ
Ассоциация полиморфизма гена IL12B с предрасположенностью к псориазу в популяции Северо-Западного региона России — 25

С.Н. ГЫРЫЛОВА, Т.Г. РУКША, С.Н. ЗОБОВА, А.В. КОМИНА, М.Б. АКСЕНЕНКО
Анализ BRAF-статуса у больных меланомой кожи — 31

К.И. ПЛАХОВА, М.Р. РАХМАТУЛИНА, Н.В. ФРИГО, С.В. РОТАНОВ, И.А. ВОЛКОВ, Р.Ф. ХАЙРУЛИН
Анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациенток с неосложненными и осложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции — 35

К.И. ПЛАХОВА, И.А. ВОЛКОВ, Р.Ф. ХАЙРУЛЛИН, С.В. РОТАНОВ, Д.В. ПОПОВ, М.Р. РАХМАТУЛИНА, Н.В. ФРИГО
Методология исследования молекулярных маркеров индивидуального генетического риска развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции — 41

Н.В. ФРИГО, Г.Л. КАТУНИН, С.В. РОТАНОВ, О.С. ЛЕВИН
Современные иммунологические методы исследования ЦСЖ у больных нейросифилисом — 49

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.В. ИГНАТОВСКИЙ, Н.И. ТАПИЛЬСКАЯ, Е.В. СОКОЛОВСКИЙ
Подходы к ведению беременных и кормящих женщин с инфекцией, вызванной вирусом varicella zoster — 58

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, К.Б. ОЛЬХОВСКАЯ
Лечение «дерматита отмены» после применения топических глюкокортикостероидов с использованием активированного цинка пиритиона — 63

М.М. БУТАРЕВА, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, А.А. МАРТЫНОВ
Лечение больных псориазом в случаях резистентности к инфликсимабу — 69

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

М.М. ТЛИШ, М.И. ГЛУЗМИН, Т.Г. КУЗНЕЦОВА
Некролитическая эритема: казуистика? — 73

ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

И.М. КОРСУНСКАЯ, Л.Ш. ТОГОЕВА, М.И. БАГАЕВА, Е.Н. ЛУКЬЯНОВА
Опыт применения S.O.S крема для восстановления кожи тела TOPICREM® в комплексной терапии псориаза — 77

CONTENTS

HEALTH ORGANIZATION

A.B. KARPOV, A.V. ZUYEV, R.M. TAKHAUOV, YE.V. KOSTRYKINA, D.YE. KALINKIN, YU.A. SAMOILOVA
Analysis of the dynamics of the incidence rate for malignant skin neoplasms among the population residing in the impact zone of a large-scale nuclear enterprise — 6

LITERATURE REVIEW

M.M. BUTAREVA, L.F. ZNAMENSKAYA, I.A. KAPPUSHEVA, YE.V. SPIRIDONOVA, YU.YU. YEGOROVA
Principles of a combination therapy of acne — 13

S.V. ROTANOV, S.R. OSMANOVA
Current methods of primary examination to reveal syphilitic patients in the russian federation — 18

SCIENTTIFIC RESEARCHES

V.R. KHAIRUTDINOV, A.F. MIKHAILICHENKO, A.A. PISKUNOVA, A.V. SAMTSOV, A.M. IVANOV, YE.N. IMYANITOV
Association of polymorphism of IL12B gene and predisposition to psoriasis among the population of the Northwestern region of Russia — 25

S.N. GYRYLOVA, T.G. RUKSHA, S.N. ZOBOVA, A.V. KOMINA, M.B. AKSENENKO
Assessment of the BRAF status in patients with skin melanoma — 31

K.I. PLAKHOVA, M.R. RAKHMATULLINA, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOV, I.A. VOLKOV, R.F. KHAIRULIN
Analysis of the results of clinical and laboratory examination of female patients with non-complicated and complicated forms of the urogenital chlamydia infection — 35

K.I. PLAKHOVA, I.A. VOLKOV, R.F. KHAIRULIN, S.V. ROTANOV, D.V. POPOV, M.R. RAKHMATULLINA, N.V. FRIGO
Study methods for forecasting the risk of development of reproductive function disorders associated with the urogenital chlamydial infection — 41

N.V. FRIGO, G.L. KATUNIN, S.V. ROTANOV, O.S. LEVIN
Up-to-date immunology methods for examination of the cerebrospinal fluid in patients suffering from neurosyphilis — 49

GUIDELINES FOR PRACTITIONERS

Approaches to management of pregnant and breast-feeding women suffering from the infection caused by the varicella zoster virus — 58

YU.N. PERLAMUTROV, K.B. OLKHOVSKAYA
Treatment of 'withdrawal dermatitis' after application of topical glucocorticosteroids with the use of activated zinc pyrithione — 63

M.M. BUTAREVA, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. MARTYNOV
Treatment of patients suffering from psoriasis in cases of resistance to Infliximab — 69

CLINICAL CASES

Necrolytic erythema: oddities — 73

DRUGTREATMENT IN DERMATOVENEROLOGY

I.M. KORSUNSKAYA, L.SH. TOGOYEVA, M.I. BAGAYEVA, YE.N. LUKIYANOVA
An experience of using TOPICREM® S.O.S Body Repair in complex treatment of psoriasis — 77

СОДЕРЖАНИЕ

Д.К. НАЖМУТДИНОВА, Т.В. ТАХА, О.И. ШВЕЦ
Акнекутан как решение проблемы терапии тяжелых форм акне — 81

Н.С. СИРМАЙС, М.В. УСТИНОВ
Клиническая эффективность геля «Демотен» в комплексном лечении и профилактике демодикоза и розацеа — 85

А.В. САМЦОВ, А.В. СУХАРЕВ, О.И. БОНДАРЬ, А.В. ПАТРУШЕВ, Р.Н. НАЗАРОВ, А.А. МИНЧЕНКО
Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 1% геля клиндамицина фосфата в терапии акне легкой и средней степени тяжести — 92

А.Л. БАКУЛЕВ, С.С. КРАВЧЕНЯ, Н.Н. МУРАШКИН, И.А. ИГОНИНА, А.Ю. ЕПИФАНОВА, Н.А. СЛЕСАРЕНКО
Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии — 98

КОСМЕТОЛОГИЯ

Н. МИХАЙЛОВА, В. DI BERNARDO
Влияние лазерной и туменесцентной липосакции на ретракцию и тургор кожи — 107

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Памяти Валентины Николаевны Бедновой — 112

Памяти Леонида Дмитриевича Тищенко — 114

К 90-летию со дня рождения Иосифа Израилевича Ильина — 115

ХРОНИКА

Конференция дерматовенерологов и косметологов южного федерального округа (23—24 сентября 2011 г., г. Краснодар) — 117

Конференция дерматовенерологов и косметологов приволжского федерального округа (10—11 ноября 2011 г., г. Казань) — 119

CONTENTS

D.K. NAZHMUTDINOVA, T.V. TAKHA, O.I. SHVETS
Acnecutan as a solution for the problem of treatment of severe forms of acne — 81

N.S. SIRMAIS, M.V. USTINOV
Clinical efficiency of the Demoten gel for complex treatment and prevention of demodectic mange and rosacea — 85

A.V. SAMTSOV, A.V. SUKHAREV, O.I. BONDAR, A.V. PATRUSHEV, R.N. NAZAROV, A.A. MINCHENKO
Clinical efficacy, safety and tolerance of clindamycin phosphate gel, 1%, in the treatment of mild to moderate acne — 92

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA, N.N. MURASHKIN, I.A. IGONINA, A.YU. YEPIFANOVA, N.A. SLESARENKO
Microbial eczema: new potential of combined topical treatment — 98

COSMETOLOGY

HISTORY OF MEDICINE

In memoriam of V.N. Bednova — 112

In memoriam of L.D. Tishchenko — 114

In memoriam of I.I. Ilyin — 115

CHRONICLE

Conference of dermatovenerologists and cosmetologists from the southern federal district (September 23—24, 2011, Krasnodar) — 117

Conference of dermatovenerologists and cosmetologists from the volga federal district (November 10—11, 2011, Kazan) — 119

ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ

«ВЕСТНИК ДЕРМАТОЛОГИИ и ВЕНЕРОЛОГИИ»

(первое полугодие 2012 года)

можно во всех отделениях связи России
в каталоге агентства «Роспечать» «Газеты. Журналы».

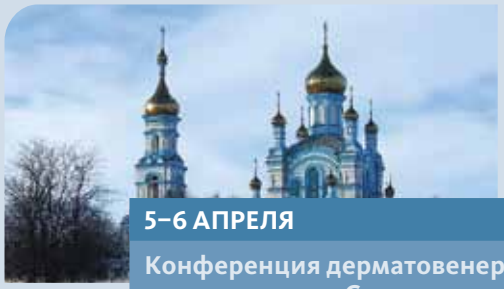
Индекс подписки — 72082

РОДВК
ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ 2012 ГОДА

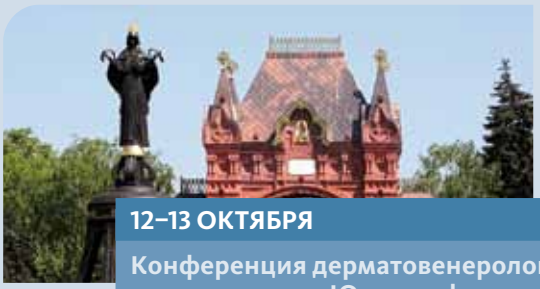
Принят конференцией общества 6 июля 2011 г. Санкт-Петербург



5–6 АПРЕЛЯ

Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа

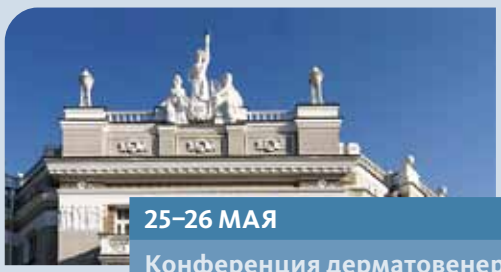
г. Ставрополь



12–13 ОКТЯБРЯ

Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа

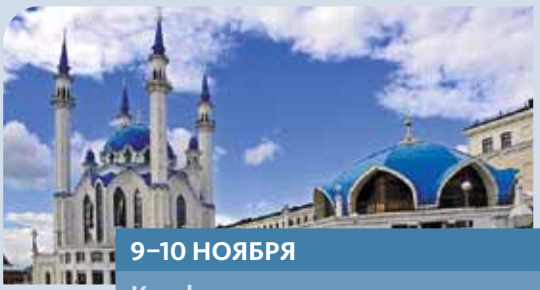
г. Краснодар



25–26 МАЯ

Конференция дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального округа

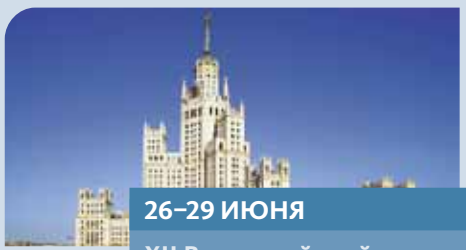
г. Екатеринбург



9–10 НОЯБРЯ

Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа

г. Казань



26–29 ИЮНЯ

XII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

г. Москва

ДЕКАБРЬ

Форум дерматологов и косметологов «Эстетическая медицина – 2012»

г. Москва

СЕНТЯБРЬ

Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа

107076, г. Москва, ул. Короленко,
д. 3, стр. 6, каб. 403.
Тел: +7 (499)785-20-42, факс: (499) 785-20-21
E-mail: ershova@cnikvi.ru, congress@cnikvi.ru,
glebova@cnikvi.ru

www.rodv.ru

Дорогие друзья!

Поздравляем вас с Новым годом и Рождеством!

Пусть новый год оправдает самые добрые надежды, принесет мир, здоровье и благополучие.

Пусть сбудется все, что вы загадали под бой курантов в последние минуты уходящего года.

От всей души желаем вам как можно больше радостных и счастливых дней в новом году, и конечно же удачи!

С Новым годом!

С уважением,
редакция журнала «Вестник дерматологи и венерологии»

Анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи населения, проживающего в зоне воздействия крупного предприятия атомной индустрии

А.Б. Карпов, А.В. Зуев, Р.М. Тахауов, Е.В. Кострыкина, Д.Е. Калинкин, Ю.А. Самойлова

Analysis of the dynamics of the incidence rate for malignant skin neoplasms among the population residing in the impact zone of a large-scale nuclear enterprise

A.B. KARPOV, A.V. ZUYEV, R.M. TAKHAUOV, YE.V. KOSTRYKINA, D.YE. KALINKIN, YU.A. SAMOILOVA

об авторах:

А.Б. Карпов — д.м.н., профессор, зам. директора Северского биофизического научного центра ФМБА России по научной работе
А.В. Зуев — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии СибГМУ
Р.М. Тахауов — д.м.н., профессор, директор Северского биофизического научного центра ФМБА России
Е.В. Кострыкина — асп. заочного обучения кафедры дерматовенерологии СибГМУ, заведующая отделением дерматовенерологии консультативно-диагностического центра № 2 Клинической больницы № 81 ФМБА России
Д.Е. Калинкин — к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья СибГМУ, с.н.с. отдела эпидемиологии и профилактики радиационно-химических поражений Северского биофизического научного центра ФМБА России
Ю.А. Самойлова — зав. отделением медицинской статистики Клинической больницы № 81 ФМБА России

Проведен анализ динамики дерматоонкологических заболеваний [эпителиальные злокачественные новообразования кожи (С44), злокачественная меланома кожи (С43)] в период 1970—2009 гг. у населения Северска. Выявлен рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи в период 2000—2009 гг.; установлено превышение по сравнению с аналогичными показателями по Томску (статистическая значимость различий $p < 0,05$) и отсутствие превышения таковых по сравнению с данными по Российской Федерации.
Ключевые слова: **злокачественная меланома кожи, низкие уровни облучения, Северский биофизический научный центр, Сибирский химический комбинат, эпителиальные злокачественные новообразования кожи.**

The study involved an analysis of the dynamics of dermatological and oncological diseases [epithelial malignant skin neoplasms (C44), malignant skin melanoma (C43)] conducted among the population of the town of Seversk in 1970—2009. A growth in the incidence rate of malignant skin neoplasms in 2000—2009 was revealed; it was established that such data exceed similar indices for the city of Tomsk (statistic significance of the differences $p < 0.05$) and do not exceed similar data for the Russian Federation.
Key words: **malignant skin melanoma, low irradiation levels, Seversk Biophysics Research Center, Siberian Chemical Works, epithelial malignant skin neoplasms.**

© А.Б. Карпов и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: mail@sbrc.ru

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи являются одними из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований, и распространенность их растет [1—3], что делает особенно актуальной проблему их профилактики и раннего выявления [1, 4].

По состоянию на 2009 г. в структуре первичной заболеваемости ЗНО населения Российской Федерации (РФ) (оба пола) ЗНО кожи (вместе с меланомой) имели наибольший удельный вес (11,9%; вместе с меланомой — 13,5%) и заняли первое место. В том же году в структуре заболеваемости ЗНО у мужчин рак кожи занимал третье место (9,8%; вместе с меланомой — 11,1%) после ЗНО органов дыхания (19,9%) и ЗНО предстательной железы (10,7%). У женщин рак кожи занимал второе место в структуре ЗНО (13,7%, с меланомой — 15,6%) после ЗНО молочной железы (20,1%). Прирост заболеваемости населения РФ с 1999 г. по 2009 г. составил для рака кожи 32,10%, для меланомы — 36,39%, среднегодовой темп прироста — 2,82 и 3,15% соответственно. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом «рак кожи» и «меланома» у мужчин в 2009 г. в РФ составил 67,4 и 59,1 года соответственно, у женщин — 69,6 и 60,4 года соответственно [5].

В Томской области в структуре онкологической заболеваемости в период 1998–2001 гг. рак кожи (без меланомы) занимал среди мужского населения четвертое место (6,0 ± 0,4%) после рака легкого (25,2 ± 0,7%), желудка (14,0 ± 0,5%) и предстательной железы (7,8 ± 0,4%). Среди женского населения — третье место (9,4 ± 0,5%) после рака молочной железы (17,0 ± 0,6%), желудка (10,3 ± 0,5%). В период 1998—2001 гг. показатели заболеваемости раком кожи мужского и женского населения Томской области на 22,4 и 20,6% соответственно ниже аналогичных показателей в 1999 г. по РФ. Максимальные уровни заболеваемости раком кожи приходятся на возраст 70 лет и старше, достигая величины 183,9 ± 19,7 на 100 000 мужского населения и 129,4 ± 10,4 на 100 000 женского населения. В возрасте 70 лет и старше заболеваемость мужчин достоверно превышает таковую среди женщин (в 1,4 раза), в других возрастных группах заболеваемость среди представителей разных полов достоверно не различается. Средний возраст мужчин, заболевших раком кожи, составил 63,7 ± 0,8 года, женщин — 66,1 ± 0,6 года. Таким образом, пополнение общей онкологической заболеваемости происходит за счет больных старшего возраста [6].

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, причинами возникновения ЗНО кожи в 80—85% случаев являются факторы внешней среды. Кожа человека является не только структурой, осуществляющей связь организма с окружающей средой, но и пограничным органом, предохраняющим организм от внешних воздействий и, следовательно, в большей степени, чем другие ткани, подверженным воздействию неблагоприятных экзогенных факторов [1, 7 ,8].

Вопросы возникновения ЗНО кожи до сих пор изучены не полностью. Особое внимание уделяется воздействию солнечной радиации, фенотипическим особенностям, ионизирующей радиации, а также ухудшающейся экологической обстановке [4, 7, 9].

Открытие рентгеновских лучей и явления радиоактивности положило начало использованию источников ионизирующего излучения в различных сферах жизнедеятельности человека. Наряду с явными преимуществами применения данного физического агента существует ряд негативных последствий радиационного воздействия на организм человека, прежде всего при действии высоких и средних уровней облучения, способных вызывать злокачественную трансформацию [9, 10]. На сегодняшний день наибольшую значимость приобретает проблема объективной оценки эффектов радиационного воздействия низкой интенсивности, поскольку современные технологии атомного производства при соблюдении соответствующих регламентов практически исключают вероятность радиационных аварий (или инцидентов), способных повлечь переоблучение персонала предприятий атомной индустрии или населения, проживающего в зоне их воздействия.

В этой связи в условиях расширения использования атомной энергии и источников техногенного облучения (например, в медицинской практике) особую актуальность приобретают эпидемиологические исследования, посвященные оценке риска возникновения ЗНО (в том числе рака кожи, учитывая распространенность последнего среди всех ЗНО) при долговременном радиационном воздействии низкой интенсивности.

Цель работы: изучить динамику заболеваемости ЗНО кожи в период 1970—2009 гг. у населения Северска, проживающего в зоне влияния предприятия атомной индустрии.

Материал и методы

Объектом исследования явилось население закрытого административно-территориального образования (ЗАТО) Северск, искусственно созданного на территории Томской области вокруг крупнейшего в мире комплекса предприятий атомной индустрии — Сибирского химического комбината (СХК), введенного в эксплуатацию в 1952 г. Часть жителей города являются работниками так называемых «основных» производств СХК, и в процессе своей профессиональной деятельности подвергаются долговременному радиационному воздействию (внешнему γ-излучению, внутреннему облучению от инкорпорированного ^{239}Pu, а также сочетанному облучению). Накопленная доза облучения у 89% работников за

весь период работы не превышала 200 м³в, и только у 7% доза находилась в пределах 200—500 м³в. Следует подчеркнуть, что на протяжении всего периода функционирования СХК на его предприятиях не было нештатных ситуаций и радиационных инцидентов, следствием которых являлось переоблучение значительных групп персонала СХК и населения Северска. Численность изучаемой популяции в 1970—1979 гг. составляла в среднем 90 420,3 ± 3 850,3 , в 2000—2009 гг. — 108 547,4 ± 1 882,7. Средний возраст жителей увеличился с 27,3 ± 1,1 года в 1970—1979 гг. до 37,6 ± 0,9 года в 2000–2009 гг., при этом доля жителей в возрасте 60 лет и старше возросла с 5,1 ± 0,4 до 16,9 ± 1,0%. Доля сотрудников основного производства СХК среди взрослых представителей изучаемой популяции снизилась с 11,8 ± 0,1% в 1970—1974 гг. до 5,7 ± 0,3% в 2005—2009 гг. Медиана дозы внешнего облучения в течение изучаемого периода для персонала составила 30,2 м³в (интерквартильный размах 8,2—104,8). Согласно архивным данным, для населения Северска суммарная эквивалентная доза облучения всего тела составляла в период 1981—1985 гг. 15,62 мбэр/год, в 1986—1990 гг. — 18,95 мбэр/год, в 1991—1995 гг. — 7,94 мбэр/год, в 1996—1999 гг. — 8,7 мбэр/год при допустимом пределе 500 мбэр/год (т.е. была многократно ниже нормируемых уровней). С введением НРБ-99 с 2000 г. стала рассчитываться средняя годовая эффективная доза облучения, которая в период 2000—2005 гг. составила 0,0171 м³в/год при допустимом пределе 1 м³в/год. За период 1970—1980 гг. отчетные архивные данные не были доступны, однако можно с уверенностью говорить, что и в этот период дозы облучения населения вследствие деятельности СХК не превышали допустимые, принимая во внимание отсутствие радиационных аварий и инцидентов на предприятиях [11].

Анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости ЗНО кожи был проведен на базе регистра «Онкологические заболевания», являющегося структурной составляющей регионального медико-дозиметрического регистра персонала СХК и населения Северска. База данных регистра содержит уточненную информацию относительно всех случаев заболевания ЗНО кожи среди жителей Северска в период с 1950 г. (дата установления диагноза, локализация, морфологический вариант, стадия процесса, вид проводимого лечения и т. д.). Кроме этого, в базе данных имеются сведения относительно характера профессиональной деятельности работников СХК и видах профессиональных вредностей (воздействие химических факторов, вид профессионального облучения, динамика накопления индивидуальных доз облучения).

Источниками информации служили все доступные медицинские документы ФГУЗ КБ № 81 ФМБА России и медицинских учреждений областного центра — Томска (амбулаторные карты, учетные карты онкологических больных, журналы клинической лаборатории, протоколы патолого-анатомических вскрытий, записи в журналах биопсийных и цитологических исследований). Для верификации диагнозов изучались также архивные лабораторные материалы.

Результаты

Анализировались все случаи заболевания ЗНО кожи (С43, С44) среди жителей Северска в период с 01.01.1970 г. по 31.12.2009 г. Начало периода наблюдения выбрано вследствие того, что до 1970 г. невозможно получить точные данные о численности и половозрастном составе населения Северска. В указанный период верифицирована информация о 1266 случаях заболеваний ЗНО кожи (код по МКБ-9: 172, 173; по МКБ-10: С 43, С 44), из них 1 086 (85,8%) случаев эпителиальных ЗНО кожи (ЭЗНК) и 180 (14,2%) случаев злокачественной меланомы кожи (ЗМК).

По полу больные ЗНО кожи распределились следующим образом: среди больных ЭЗНК было 626 (57,6%) женщин и 460 (42,4%) мужчин; среди больных ЗМК — 99 (55,0%) женщин и 81 (45,0%) мужчина.

Показатели заболеваемости рассчитывали на основании ежегодно обновляющихся данных о численности населения (с учетом пола и возраста), предоставляемых отделом экономического развития администрации ЗАТО Северск, с использованием общепринятых в медицинской статистике методов [12]. Сопоставление показателей проводилось по *t*-критерию Стьюдента при 95% статистической значимости.

На основании имеющихся данных были также рассчитаны стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО кожи. Стандартизация проводилась прямым методом, с использованием мирового стандарта половозрастного распределения населения.

В Северске в период 1970—2009 гг. ежегодно регистрировалось от 5,9 до 83,1 случая впервые выявленных новообразований кожи на 100 000 жителей. Из них ЭЗНК составляли от 4,7 до 70,0 на 100 000 населения, ЗМК — от 1,0 до 12,1 на 100 000 жителей. Из всех впервые зарегистрированных ЗНО кожи доля заболеваемости ЭЗНК составляла от 60 до 100%, ЗМК — от 0 до 40,0%.

В 1970—1979 гг. заболеваемость ЗНО кожи в структуре онкологической заболеваемости Северска занимала четвертое ранговое место (8,0 ± 2,5%), уступая ЗНО желудка (22,1 ± 4,0%), ЗНО бронхолегочной системы (10,3 ± 2,5%) и гемобластозам (8,8 ± 2,8%) (рис. 1).

В 1980—1989 гг. и 1990—1999 гг. заболеваемость ЗНО кожи в структуре онкологической заболеваемости Северска стабильно занимала третье ранговое место (8,4 ± 2,2 и 7,3 ± 1,9% соответственно), уступая ЗНО бронхолегочной системы (13,1 ± 2,8% и 14,2 ± 2,0% соответственно) и ЗНО желудка (17,5 ± 2,9 и 12,3 ± 2,1% соответственно). В после-

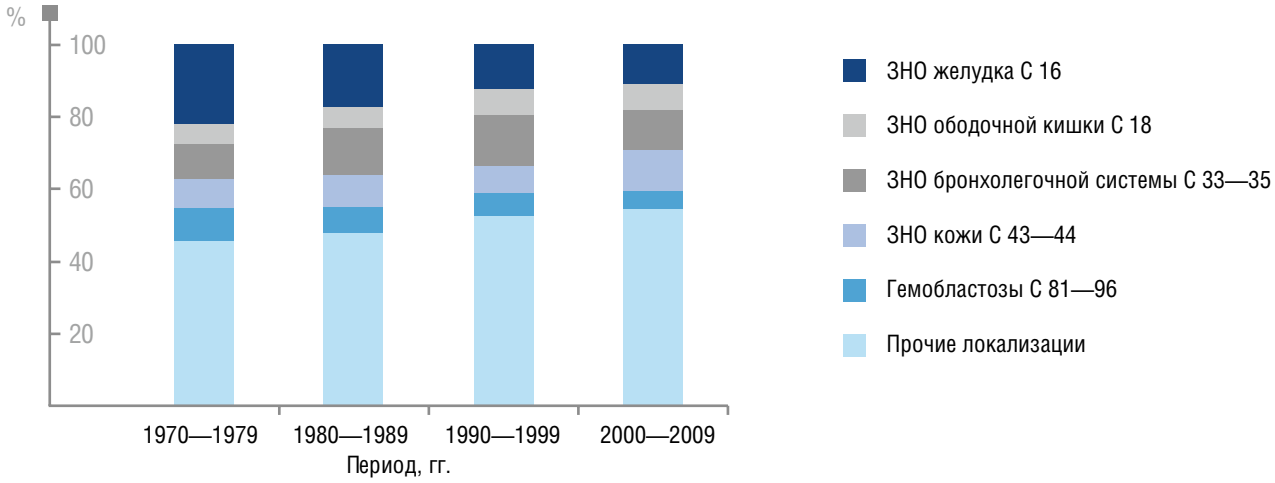


Рис. 1. Структура заболеваемости ЗНО населения Северска в период 1979—2009 гг.

дующий десятилетний период (2000—2009) заболеваемость ЗНО кожи в структуре всех ЗНО занимает лидирующую позицию и составляет 11,5 ± 2,0%, а заболеваемость ЗНО желудка и ЗНО бронхолегочной системы за данный период составила 11,0 ± 1,9 и 10,7 ± 2,0% соответственно.

В мужской популяции Северска заболеваемость ЗНО кожи в 1970—1979 гг. занимала четвертое место (9,1 ± 2,8%), уступая ЗНО желудка, ЗНО трахеи, бронхов, легких и гемобластозам (23,5 ± 9,8% — 20,4 ± 6,5% — 11,7 ± 5,4% соответственно). В 1980—1989 гг. заболеваемость ЗНО кожи переместилась на третье место (8,6 ± 3,3%), оставив позади гемобластозы (8,5 ± 3,4%). В 1990—1999 гг. заболеваемость ЗНО кожи занимала пятое место (6,5 ± 2,3%) после ЗНО бронхолегочной системы, ЗНО желудка, гемобластозов, а также в результате сравнительно высокого вклада ЗНО ободочной кишки (8,0 ± 2,5%). В 2000—2009 гг. заболеваемость ЗНО кожи у мужчин Северска вновь заняла третье ранговое место и составила 9,9 ± 2,3% в структуре онкологической заболеваемости после ЗНО бронхолегочной системы и ЗНО желудка — 18,4 ± 4,0 и 12,3 ± 1,4% соответственно (рис. 2).

В женской популяции Северска заболеваемость ЗНО кожи в течение трех десятилетий (1970—1999) стабильно удерживала третье ранговое место (7,2 ± 3,1% — 8,2 ± 1,8% — 8,0 ± 2,7% соответственно), уступая лишь ЗНО молочной железы (14,1 ± 3,3% — 17,6 ± 4,1% — 22,9 ± 3,9%) и ЗНО желудка (21,2 ± 4,0% — 15,5 ± 2,3% — 10,5 ± 2,7%). В 2000—2009 гг. заболеваемость ЗНО кожи у жен-

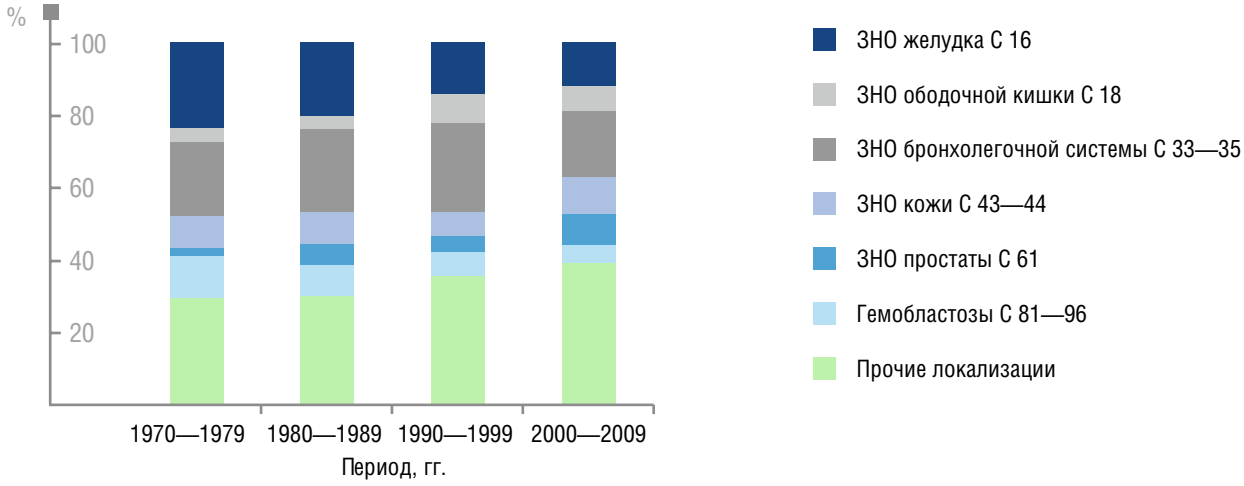


Рис. 2. Структура онкологической заболеваемости мужского населения Северска в период 1970—2009 гг.

щин занимала второе место и составила 12,9 ± 2,3% в структуре онкологической заболеваемости после ЗНО молочной железы — 17,7 ± 3,3% (рис. 3).

Таким образом, структура онкологической заболеваемости Северска стабильна на протяжении трех десятилетий (1970—1999) за исключением 2000—2009 гг., когда заболеваемость ЗНО кожи заняла лидирующее первое место.

За исследуемый период (1970—2009) выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) превышение суммарной первичной заболеваемости, рассчитанной за десятилетний период у женского населения, над заболеваемостью у мужского населения только в 2000—2009 гг.

Оценка динамики заболеваемости ЗНО кожи населения Северска показала тенденцию к увеличению числа больных с впервые выявленными заболеваниями как среди мужчин, так и среди женщин. Наибольшее количество случаев заболеваний у населения Северска зарегистрировано в 2008 г. — 83,1 на 100 000 населения за счет первичной заболеваемости среди женского населения — 94,4 на 100 000 населения. Наиболее высокая первичная заболеваемость среди мужского населения отмечена в 2006 г. — 87,8 на 100 000 населения. Наименьшее количество заболевших ЗНО кожи у населения зарегистрировано в 1970 г. — 4,6 на 100 000 населения у женщин и в 1971 г. — 2,4 на 100 000 населения у мужчин. Темп роста заболеваемости ЗНО кожи населения Северска в 2000—2009 гг. к 1970—1979 гг. составил 554,8%. В целом за анализируемый период 1970—2009 гг. уровень заболеваемости ЗНО кожи среди мужского населения увеличился в 5,4 раза, с темпом прироста от +37,7 до +40,9%; темп роста составил 543,8%. Среди женского населения также отмечается увеличение заболеваемости ЗНО кожи в 5,6 раза, со средним темпом прироста от +47,1 до +148,9%; темп роста составил 562,1% (табл. 1).

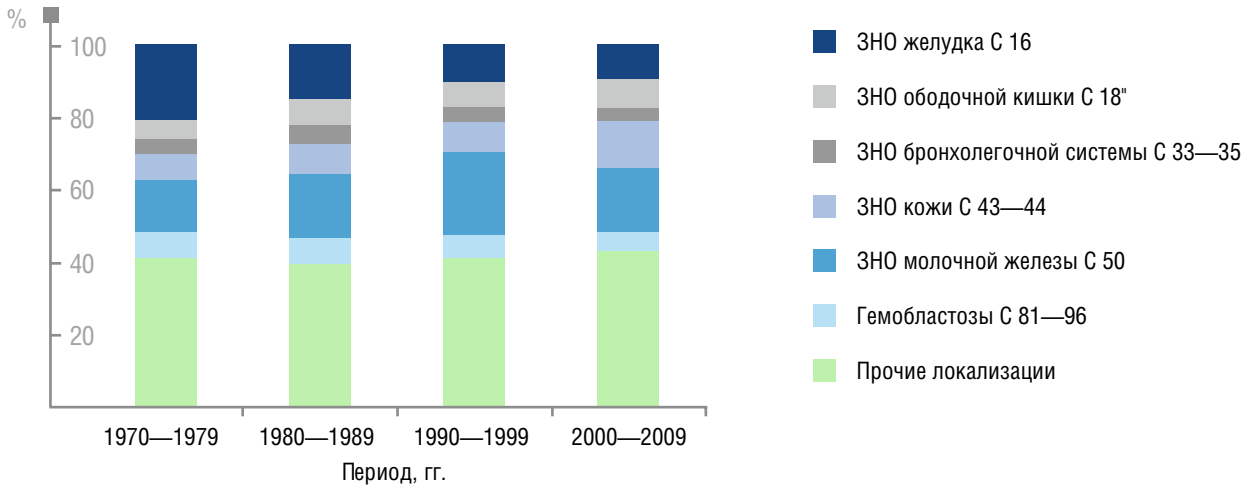


Рис. 3. Структура онкологической заболеваемости женского населения Северска в период 1970—2009 гг.

ТАБЛИЦА 1 **Динамика заболеваемости ЗНО кожи населения Северска в период 1970—2009 гг. на 100 000 населения соответствующего пола**

Период	Мужчины		Женщины	
	заболеваемость ЗНО кожи (M ± δ)	темп прироста, %	заболеваемость ЗНО кожи (M ± δ)	темп прироста, %
1970—1979 гг.	10,5 ± 4,1	—	12,4 ± 7,0	—
1980—1989 гг.	17,2 ± 5,1	+ 66,6	19,1 ± 3,8	+ 54,0
1990—1999 гг.	3,7 ± 10,1	+ 37,7	28,0 ± 12,1	+ 47,1
2000—2009 гг.	57,1 ± 18,7	+ 140,9	69,7 ± 18,8	+ 148,9

Проведено сравнение показателей первичной заболеваемости ЗНО кожи населения Северска и Томска за период 1989—2005 гг. Оба города располагаются в непосредственной близости друг от друга, что уравнивает их по климатогеографическим условиям. Значение «интенсивных» показателей заболеваемости ЭЗНК населения Северска выше, чем аналогичные показатели, рассчитанные для жителей Томска (25,4 и 19,1 на 100 000 мужчин; 33,9 и 28,0 на 100 000 женщин соответственно). Стандартизованный показатель первичной заболеваемости ЭЗНК у населения Северска (как мужчин, так и женщин) также оказался выше, чем у проживающих в Томске (у мужчин — 24,4 и 20,4 на 100 000 населения, у женщин — 34,5 и 18,1 на 100 000 населения соответственно). Стандартизованный показатель заболеваемости ЭЗНК как мужского, так и женского населения Северска статистически значимо ($p < 0,05$) превышает таковые показатели по Томску, но не превышает по РФ. Аналогичная ситуация (показатели заболеваемости ЗМК у северчан выше, чем у томичей) прослеживается в «интенсивных» показателях заболеваемости ЗМК (4,9 и 2,2 на 100 000 мужчин; 6,5 и 3,2 на 100 000 женщин соответственно) и стандартизованных показателях (4,5 и 2,1 на 100 000 мужчин; 6,2 и 2,4 на 100 000 женщин соответственно). Стандартизованный показатель заболеваемости ЗМК как мужского, так и женского населения Северска статистически значимо ($p < 0,05$) превышает таковой по Томску, но не превышает по РФ (табл. 2).

Заболевания ЗНО кожи могут развиваться в любом возрасте, но чаще встречаются у лиц старше 50 лет. По нашим наблюдениям на протяжении 40 лет (1970—2009), в возрастной группе до 30 лет показатели заболеваемости ЗНО кожи среди мужчин и женщин Северска существенно не различаются и заболевания регистрируются в единичных случаях. Заболеваемость ЗНО кожи как среди мужчин, так и среди женщин увеличивается прямо пропорционально возрасту. В связи с «постарением» населения максимальные уровни заболеваемости ЗНО кожи приходятся на возраст 70 лет и старше как у мужчин, так и у женщин и достигают 5080,7 ± 446,3 на 100 000 населения и 4 404,1 ± 314,0 на 100 000 населения соответственно. Наибольший темп роста в 2000—2009 гг. по отношению к 1970—1979 гг. отмечен среди женщин в возрастной группе 70 лет и старше и составляет 1087,5%, у мужчин — 328,4%. Наименьший темп роста зафиксирован у женщин и мужчин в возрастной группе 40—49 лет — 116,9 и 76,8% соответственно (табл. 3).

Средний возраст начала заболевания ЗНО кожи мужчин и женщин Северска в период 1970—2009 гг. увеличился в среднем в 1,3 раза с 49,6 ± 7,9 до 65,7 ± 1,4 года и с 53,1 ± 13,3 до 66,9 ± 1,9 года, соответственно.

Выводы

Высокие темпы роста заболеваемости ЗНО кожи населения Северска за изучаемый период объясняются рядом причин: тенденция к увеличению доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения города; качество статистического учета, достоверность которого возросла со времени организации регистра онкологических заболеваний; доступность квалифицированной медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях, высокий профессиональный уровень врачей. При этом, принимая во внимание имеющийся уровень радиационного воздействия на работников основного производства СХК и долю их в общей численности взрослого населения Северска, можно сделать заключение, что выявленные тенденции заболеваемости ЗНО кожи населения не связаны с воздействием техногенного облучения в результате деятельности СХК.

ТАБЛИЦА 2 **Заболеваемость ЗНО кожи населения Северска и Томска в период 1989—2005 гг. и Российской Федерации в 2005 г. на 100 000 населения соответствующего пола**

Код по МКБ–10	Территория	Мужчины		Женщины	
		ИП	СП	ИП	СП
C43	РФ	4,2 ± 0,8	3,4 ± 0,1	5,9 ± 0,9	3,7 ± 0,1
	Томск	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,3	3,2 ± 0,4	2,4 ± 0,3
	Северск	4,9 ± 0,7	4,5 ± 0,7	6,5 ± 0,8	6,2 ± 0,8
C44	РФ	30,9 ± 1,9	24,5 ± 0,2	43,6 ± 2,1	21,6 ± 0,1
	Томск	19,1 ± 1,0	20,4 ± 1,0	28,0 ± 1,2	18,1 ± 0,7
	Северск	25,4 ± 1,7	24,4 ± 1,7	33,9 ± 1,9	34,5 ± 1,9

Примечание: ИП — интенсивный показатель, СП — стандартизованный показатель.

ТАБЛИЦА 3 **Первичная заболеваемость ЗНО кожи основных половозрастных групп населения Северска в период 1970—2009 гг. на 100 000 населения соответствующего пола**

Возраст	Пол	Показатели заболеваемости ЗНО кожи ($P \pm m$) по отдельным интервалам изучаемого периода				Темп роста в 2000—2009 гг. к 1970—1979 гг., %
		1970—1979 гг.	1980—1989 гг.	1990—1999 гг.	2000—2009 гг.	
40—49 лет	М	227,1 ± 62,9	289,5 ± 63,1	295,2 ± 62,9	174,4 ± 46,6	76,8
	Ж	188,6 ± 54,4	197,6 ± 49,3	178,0 ± 45,9	220,5 ± 49,2	116,9
50—59 лет	М	426,6 ± 160,9	632,8 ± 111,5	527,8 ± 90,3	812,5 ± 113,3	190,4
	Ж	502,8 ± 139,1	425,1 ± 84,8	491,6 ± 79,5	798,6 ± 99,4	158,8
60—69 лет	М	1545,2 ± 484,9	948,5 ± 272,5	1061,2 ± 164,8	1994,3 ± 204,7	129,1
	Ж	717,2 ± 184,5	778,8 ± 173,5	794,1 ± 119,2	1752,7 ± 158,6	244,4
70 лет и старше	М	1547,0 ± 686,5	1630,6 ± 539,1	2606,1 ± 514,4	5080,7 ± 446,3	328,4
	Ж	404,7 ± 134,6	1169,0 ± 223,7	3065,5 ± 374,4	4404,1 ± 314,0	1087,5
Все население	М	106,6 ± 15,7	170,8 ± 19,0	238,2 ± 21,3	567,2 ± 33,3*	532,0
	Ж	126,4 ± 16,4	190,4 ± 18,9	281,3 ± 22,0	694,8 ± 34,5*	549,9

Примечание. * Статистически значимое ($p < 0,01$) превышение показателя заболеваемости определенного пола.

Тенденция роста заболеваемости ЗНО кожи населения Северска наиболее ярко выражена в период 2000—2009 гг. и, несомненно, является основанием для проведения дальнейших исследований по анализу причин регистрируемых фактов.

В этой связи в настоящее время разработаны рекомендации по формированию группы повышенного риска по ЗНО кожи в период проведения ежегодных профилактических медосмотров среди организованного и неорганизованного взрослого населения.

Среди персонала СХК данное исследование продолжается в направлении оценки риска развития ЗНО кожи в зависимости от вида облучения и уровня радиационного воздействия (суммарной дозы).

Литература

1. Снарская Е.С., Молочков В.А. Базалиома. М.: Медицина; 2003.
2. Armstrong B.K. Skin Cancer. Dermatol. Clin. 1995; 13: 583—594.
3. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay. J. et al. Cancer Incidence in Five Continent. Vol. VIII, Lyon: IAPC scientific publications; 2002; 155.
4. Кубанова А.А. Место злокачественных новообразований кожи в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации. Вестн. дерматол. и венерол. 2007; 6: 19—24.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). М.; 2011.
6. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Бояркина А.П. и др. Онкологическая заболеваемость населения Томской области. Томск: Изд-во Томского университета; 2004.
7. Селисский Г.Д., Федоров С.М., Кулагин В.И. Влияние неблагоприятных экологических факторов на заболеваемость кожи. М.; 1997.
8. Kune G.A. Risk Factors in Skin Cancer. Dir On-Going Res Cancer Epidemiol 1989—1990. Lion 1989.
9. Булдаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. М.: Информ-Атом. 2003.
10. Ильин Л.А., Ярмоненко С.П. (ред.) Источники и эффекты ионизирующего излучения. Отчет Научного комитета ООН по действию атомной радиации 2000 г. Генеральной ассамблее ООН с научными приложениями. Т. II: Эффекты (Ч. 3): Пер. с англ. Москва: РАДЭКОН; 2002.
11. Тахауов Р.М., Карпов А.Б., Блохина Т.В. и др. Региональный медико-дозиметрический регистр персонала Сибирского химического комбината и населения ЗАТО Северск: назначение, этапы формирования, перспективы. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2003; 1: 72—80.
12. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. М.: Медицина; 1974.

Принципы комбинированной терапии акне

М.М. Бутарева, Л.Ф. Знаменская, И.А. Каппушева, Е.В. Спиридонова, Ю.Ю. Егорова

Principles of a combination therapy of acne

M.M. BUTAREVA, L.F. ZNAMENSKAYA, I.A. KAPPUSHEVA, YE.V. SPIRIDONOVA, YU.YU. YEGOROVA

об авторах:

М.М. Бутарева — к.м.н., зав. стационаром дневного пребывания ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

И.А. Каппушева — к.м.н., врач-дерматовенеролог стационара дневного пребывания ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Е.В. Спиридонова — врач-дерматовенеролог стационара дневного пребывания ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Ю.Ю. Егорова — врач дерматовенеролог центра «Здоровые волосы» ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России

Обсуждаются вопросы подбора адекватной терапии для лечения пациентов, страдающих акне, с учетом оценки клинической картины, течения патологического процесса, эффективности проводимой ранее терапии, наличия или отсутствия эндокринопатий.

Ключевые слова: **акне, патогенез, топические ретиноиды, бензоил пероксид, азелаиновая кислота, бактериальные средства.**

The authors discuss problems of selection of an adequate therapy for treatment of patients suffering from acne taking into account the clinical picture, course of the pathological process, efficiency of previous treatment, presence or absence of endocrinopathies.

Key words: **acne, pathogenesis, topical retinoids, azelaic acid, benzoyl peroxide, antibacterial drugs.**

Акне относится к одному из наиболее распространенных заболеваний кожи. Важную роль в развитии дерматоза играют генетически детерминированные нарушения процессов синтеза кожного сала и фолликулярного ороговения, регулируемых андрогенами. Известно, что повышение чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и его активным метаболитам реализуется по аутосомно-доминантному типу [1]. В развитии акне показана также роль гена человеческого цитохрома P4501A1 (CYP1A1) [2], цитохрома P450c17a (CYP17) [3], гена стероид 21-гидроксилазы (CYP21) [4], гена муцина эпителия (MUC1) [5], гена рецептора к андрогенам [6].

Высокая частота заболевания среди лиц пубертатного возраста (80—90%) и сохраняющаяся на уровне 15% среди взрослых, а также сочетание акне с рядом эндокринопатий, сопровождающихся гиперандрогенией (85%), определяет эту патологию не только как глобальную дерматологическую, но и как проблему здоровья населения в целом [1, 7—10].

Не представляя серьезной угрозы для жизни больного, косметический дефект, присутствующий при акне, оказывает травмирующее психологическое воздействие с формированием в ряде случаев тревожно-депрессивных расстройств, обусловливает социальную дезадаптацию, приводящую к межличностным и социальным конфликтам, значительному снижению качества жизни пациентов [11].

Зачастую на первый план в клинической картине выступают явления дисморфофобии: обостренного сознания утраты внешней привлекательности, сопровождающегося избегающим поведением, представляющим собой по существу социофобическое избегание [12]. При этом характер жалоб и их эмоциональная окраска порой не соответствуют выраженности клинических проявлений [13—15]. Роль стресса как одного из этиологических факторов в генезе заболевания объясняется присутствием в клетках сальных желез рецепторов к таким нейропептидам, как кортикотропин-релизинг гормон, субстанция Y, кальцитонин, ге-

© М.М. Бутарева и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: butareva@cnikvi.ru

нетически связанный пептид. Активация рецепторов сопровождается синтезом провоспалительных цитокинов, усилением процессов пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток [16, 17].

В настоящее время не вызывает сомнений, что инициирующим фактором в патогенезе заболевания является гиперандрогения овариального, тестикулярного или надпочечникового происхождения. В секреторных клетках сальных желез и кератиноцитов воронки (инфундибулюма) при непосредственном участии ферментов 5α-редуктазы и 17β-дегидроксистероиддегидрогеназы тестостерон, дегидроэпиандростерон и андростендион конвертируются в их активные метаболиты, инициирующие гиперплазию и гиперсекрецию сальных желез, а также формирование инфундибулярного гиперкератоза [18, 19]. Повышение секреции липидов сопровождается активацией анаэробной флоры, в том числе *Propionibacterium acnes*, ферментативная система которых (*P.acnes*-липаза) способствуют расщеплению триглециридов кожного сала до свободных жирных кислот [20]. В настоящее время показано, что *P.acnes* индуцируют синтез провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) -1, -8, -12, фактора некроза опухоли-α посредством активации Tol-like рецепторов 2-го типа (TLR2) [21—24]. Идентифицировано более 10 типов TLR, экспрессируемых на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и гранулоцитах. Известно, что лигандами для многих из этих рецепторов являются компоненты стенки бактериальной клетки и генетический материал бактерий (для TLR2 — пептидогликан грамположительных бактерий, для TLR4 — липополисахариды грамотрицательных бактерий, для TLR5 — флагеллин жгутиков бактерий, для TLR9 — CpG — фрагменты ДНК бактериального генома и т. д.) [25—27].

Исследования показали, что количество комплексов TLR2–макрофаг, инфильтрирующих область сальных желез, достоверно повышено в пораженной коже по сравнению с видимо здоровой кожей у больных акне. Известно, что при активации TLR2 увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-8. IL-8 способствует хемотаксису нейтрофилов и высвобождению ими лизосомальных ферментов, что приводит к разрыву фолликулярного эпителия, активации процессов перекисного окисления и прогрессированию воспаления. ИЛ-12 способствует развитию иммунных реакций, опосредованных Т-хелперами 1-го типа (Th1) . Учитывая эти данные, можно рассматривать TLR2 как потенциальную мишень для терапии акне [28—32].

Общепризнано, что механизм образования комедонов включает повышение пролиферации, нарушение дифференцировки и уменьшение десквамации кератиноцитов. В исследовании in vitro в присутствии P. acnes было продемонстрировано достоверное увеличение синтеза кератиноцитами интегрина-β1, играющего важную роль в пролиферации и терминальной дифференцировке кератиноцитов [33], и филаггрина, белка, участвующего в процессах кератинизации [34]. Таким образом, влияя на данные процессы, P. acnes могут стимулировать не только развитие воспаления при акне, но и формирование комедонов [35].

Комплексная терапия больных направлена на основные звенья патогенеза акне и способствует нормализации секреции андрогенов и снижению активности 5α-редуктазы, понижению чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и его активным метаболитам, нормализации салоотделения, уменьшению фолликулярного гиперкератоза и купированию воспалительной реакции [36].

Лечение больных акне проводится с учетом клинической картины заболевания и тяжести кожного процесса согласно классификации Американской академии дерматологии [37]. При этом следует отметить, что наружные лекарственные средства применяются для лечения акне любой степени тяжести. Системная терапия показана при тяжелых и среднетяжелых формах заболевания, в особенности сопровождающихся образованием рубцов, и у пациентов с выраженными психосоматическими расстройствами [11]. Комбинация препаратов, влияющих как минимум на два звена патогенеза, как правило, значительно повышает эффективность терапии. Вместе с тем следует помнить, что не рекомендуется одновременно применять несколько средств, влияющих на одну и ту же мишень патогенеза [38].

Повышению эффективности лечения, как правило, способствует информированность больного о сроках терапии, ожидаемых результатах, возможных побочных эффектах. При этом важно, чтобы лечение гармонично сочеталось с его образом жизни, было комфортным и доступным [39].

Для лечения больных легкой комедональной формой акне препаратами выбора являются топические ретиноиды (адапален, изотретиноин, третиноин), которые обладают себостатическим и противовоспалительным свойствами [40—42]. Выраженная комедонолитическая активность и антикомедогенный эффект обусловлены их способностью регулировать процессы кератинизации и десквамации эпителия за счет воздействия на фолликулярный гиперкератоз. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных с участием 292 пациентов сопоставимого возраста и степени тяжести заболевания, была проведена сравнительная оценка терапевтической эффективности третиноина в концентрациях 0,02% и 0,05% с плацебо; продемонстрировано статистически достоверное уменьшение количества комедонов и папул на 4—8-й неделе лечения по сравнению с плацебо [43]. Несколько крупных рандомизированных исследований показали, что гели адапалена (0,1%) и третиноина в различных концентрациях (0,025—

0,1%) сопоставимы по клинической эффективности. Уменьшение общего количества высыпаний на 50% и более наблюдается через 4—12 нед. от начала терапии. Адапален вызывает меньшее количество побочных эффектов, представленных эритемой, сухостью, шелушением кожи, чем третиноин [41, 44—48].

Азелаиновая кислота составляет альтернативу топическим ретиноидам. Ингибируя синтез клеточных белков, она нормализует процесс кератинизации в стенке волосяного фолликула, уменьшает фолликулярный гиперкератоз, оказывает противомикробное и противовоспалительное действие. При длительном применении азелаиновой кислоты не формируется резистентности микроорганизмов. В слепом контролируемом исследовании был продемонстрирован сопоставимый клинический эффект крема азелаиновой кислоты (20%) с кремом третиноина (0,05%) у пациентов с комедональной формой акне. Однако у пациентов с папулезной формой акне продемонстрирован более высокий эффект от применения крема азелаиновой кислоты по сравнению с лечением кремом третиноина. Также показано, что крем третиноина вызывал эритему значительно чаще, чем крем азелаиновой кислоты [43].

Лечение больных с легкими папулопустулезными формами акне начинается с использования топических ретиноидов (адапален, изотретиноин) в сочетании с топическими антимикробными препаратами (клиндамицина фосфат, метронидазол, фузидовая кислота, цинка ацетат + эритромицин) [49]. На сегодняшний день имеются готовые комбинированные препараты, содержащие топический ретиноид и антибиотик (адапален+клиндамицин, изотретиноин+эритромицин). Альтернативной схемой лечения является комбинация топических ретиноидов (адапален, изотретиноин) и/или комбинированных препаратов (адапален + клиндамицин, изотретиноин + эритромицин) с бензоил пероксидом, представляющим собой комплекс, состоящий из акрилового кополимера и глицерина, гидрогелевой основы и особой равномерной дисперсии микрокристаллов бензоил пероксида. Применение препарата приводит к образованию различных форм активного кислорода, подавляющего размножение P.acnes. При проведении слепого сравнительного исследования эффективности 20% азелаиновой кислоты, 5% бензоил пероксида и плацебо (309 больных акне) были получены следующие данные: эффективность азелаиновой кислоты и бензоил пероксида сопоставима по уменьшению количества папуло-пустулезных элементов на 35% по сравнению с плацебо [43]. По данным ряда исследований, эффект от комбинации топических ретиноидов и бензоил пероксида значительно выше, чем при использовании бензоил пероксида в качестве монотерапии. Также известно, что такая комбинация лекарственных препаратов значительно снижает уровень антибиотикорезистентности [18, 37, 39, 41].

При среднетяжелом течении кожного процесса с большим количеством воспалительных элементов препаратами первой линии являются системные антибактериальные средства [38, 50]. Оказывая наряду с прямым бактериостатическим и неспецифическое противовоспалительное действие, они подавляют рост *P. acnes* на 90% и более, ингибируют хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов, а также снижают синтез свободных жирных кислот более чем на 50%. Недостаточная эффективность антибиотикотерапии акне может быть обусловлена следующими факторами: назначением неадекватных доз антибактериального препарата, коротким курсом терапии; высокой, более 2,5 мг/см^2 в минуту, скоростью экскреции кожного сала, затрудняющей создание необходимой концентрации антибиотика в сально-волосяном фолликуле; наличием грамотрицательного фолликулита, развившегося на фоне приема антибиотика, резистентностью *P. acnes* к используемому антибактериальному средству [49].

При лечении больных акне основной группой антибактериальных препаратов являются тетрациклины [37]. Для достижения стойкой ремиссии требуется назначения длительных (по данным зарубежных авторов, до 6 мес.) и нередко повторных курсов антибиотикотерапии [51]. При непереносимости и наличии противопоказаниий к назначению тетрациклинов препаратами выбора являются макролиды [37]. По данным ряда авторов, препараты данной группы могут быть причиной формирования резистентных штаммов стафилококка, поэтому в ряде стран, например в Швейцарии, препараты из группы макролидов не используются [52, 39].

Последними клиническими исследованиями доказано, что комбинация пероральных антибиотиков и топических средств, содержащих ретиноиды или бензоил пероксид, повышает эффективность терапии, способствуя уменьшению числа резистентных штаммов *P. acnes* [51, 39].

Во избежание появления устойчивых штаммов микроорганизмов следует избегать ротации антибактериальных средств. При комбинации системных и топических антибиотиков должны применяться препараты одной группы. Такое сочетанное применение обеспечивает высокую эффективность и позволяет сократить продолжительность курса терапии. При разрешении высыпаний или значительном улучшении кожного процесса переходят к использованию топических ретиноидов и/или бензоил пероксида [39].

Наиболее эффективным препаратом для лечения больных акне среднетяжелых и тяжелых форм является изотретиноин, который при системном применении вызывает длительные ремиссии или излечение у большинства больных. Препарат влияет на процессы

дифференцировки и кератинизации клеток, оказывает выраженное себостатическое и противовоспалительное действие. До начала терапии изотретиноином, в процессе лечения и по его окончании пациентам необходимо проводить биохимический анализ крови для контроля функции печени, липидного профиля. Препарат абсолютно тератогенен, поэтому до начала лечения необходимо исключить наличие беременности и назначить эффективные контрацептивные средства на весь период лечения и в течение 1 мес. после его прекращения. Лечение женщин начинают с 3—5-го дня последнего менструального цикла при отрицательном результате теста на беременность [36, 38, 49, 53, 54]. Лечение изотретиноином может проводиться только под наблюдением врача-дерматолога. Терапевтическая эффективность изотретиноина и развитие его побочных эффектов дозозависимы, что диктует необходимость индивидуального подбора дозы в ходе лечения [39].

Использование антиандрогенных препаратов является патогенетической терапией среднетяжелых и тяжелых форм акне у женщин при наличии гиперандрогении. Предпочтение отдается монофазным комбинированным оральным контрацептивам с содержанием этинилэстрадиола от 0,03 до 0,05 мг и гестагена с минимальной андрогенной активностью — медроксипрогестерона ацетата [54, 55]. Механизм противоугревого воздействия складывается из следующих основных компонентов: подавление выработки гонадотропинов гипофизом и, таким образом, ингибирование синтеза андрогенов яичниками или надпочечниками; повышение синтеза в печени полового стероидсвязывающего глобулина и соответственно снижение индекса свободных андрогенов; снижение активности фермента 5α-редуктазы, способствующего подавлению превращения тестостерона в его активные метаболиты в тканях-мишенях [56, 57].

Такие гестагены, как ципротерона ацетат и входящий в состав одного из последних контрацептивов спиронолактон, обладают также способностью блокировать рецепторы к андрогенам. Ципротерона ацетат блокирует образование андроген-рецепторных комплексов, что в свою очередь приводит к снижению синтеза тестостерона, а также активности 5α-редуктазы. Спиронолактон ингибирует фермент цитохром Р-450, который необходим для синтеза андрогенов в стероидпродуцирующих клетках яичников и надпочечников, а также ослабляет андрогенный эффект дегидротестостерона, занимая специфические места его связывания в тканях-мишенях [1, 7, 56, 58, 59].

Таким образом, располагая широким выбором средств для лечения акне, дерматовенеролог имеет возможность подобрать адекватную терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента. Выбор препаратов должен осуществляться с учетом оценки клинической картины заболевания, течения патологического процесса, эффективности проводимой ранее терапии, наличия или отсутствия эндокринопатий. В процессе лечения возможно воздействие на один или несколько патогенетических компонентов заболевания или последовательный переход от одного к другим патогенетически обоснованным препаратам. Учитывая особенности течения заболевания, необходимо длительное лечение и наблюдение за больными. Внимательная и терпеливая работа врача с пациентом является важным фактором в повышении эффективности проводимого лечения.

Литература

1. Дашкова Н.А., Логачев М.Ф. Акне: природа возникновения и развития, вопросы систематизации и современные ориентиры в выборе терапии. Вестн. дерматол. и венерол. 2006; 4: 8—13.
2. Paraskevaidis A., Drakoulis N., Roots I. et al. Polymorphisms in the human cytochrome P-450 1A1 gene (CYP1A1) as a factor for developing acne. Dermatology 1998; 196: 171—175.
3. Li He Zhi Yang, Haijing Yu et al. The Relationship between CYP17 –34T/CPolymorphism and Acne in Chinese. Dermatology 2006; 212: 338—342.
4. Ostlere L.S., Rumsby G., Holownia P. et al. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48: 209—215.
5. Ando I. Kukita A., Soma G. et al. A large number of tandem repeats in the polymorphic epithelial mucin gene is associated with severe acne. Dermatol 1998; 25: 150—152.
6. Sawaya M.E., Shalita A.R.Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. J Cutan Med Surg 1998; 3: 9—15.
7. Блак М., Макай М., Брауде П. и др. Кожные болезни в акушерской и гинекологической практике: Пер. с англ. Под ред. проф. В.Н. Прилепской и проф. Е.В. Липовой. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008; 25—29, 32—35, 53—56.
8. Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 577—80.
9. Purvis D., Robinson E., Watson P. Acne prevalence in secondary school students and their perceived difficulty in accessing acne treatment. N Z Med J 2004; 20: 1018—21.
10. White G.M. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 34—7.
11. Niemeier V., Kupfer J., Gieler U. Acne vulgaris — Psychosomatic aspects. JDDG 2006; 12: 4: 1027—1036.
12. Смулевич А.Б., Львов А.Н., Иванов О.Л. Патомимии: психопатология аутоагрессии в дерматологической практике. М. 2012; 28—29.
13. Шварц Н.Е., Силина Л.В., Лазаренко В.А. Качество жизни больных угревой болезнью и его изменение вследствие проведения различных видов терапии. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2008; 1: 91—95.
14. Mackley C.L. Body dysmorphic disorder. Dermatol Surg 2005; 31 (5): 553—558.
15. Phillips K.A., Dufresne R.G. Jr. Body dysmorphic disorder: a guide for primary care physicians. Prim Care 2002; 29 (1): 99—111.

16. Zouboulis C.C., Seltmann H., Hiroi N. et al. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99 (10): 7148—1753.
17. Zouboulis C.C., Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes — a pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol 2004; 13 (suppl 4): 31—5.
18. Сергеева И.Г., Криницына Ю.М. АКНЕ: патогенез и современные методы лечения. Лечащий врач, 2005; 6: 15—18.
19. Van De Kerkhof Peter C.M., Kleinpenning M.M., Elke M.G. et al. Article Current and future treatment options for acne. Journal of Dermatological Treatment 2006; 17: 198—204.
20. Zouboulis C.C. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? Dermatology 2001; 203: 277—279.
21. Graham G.M., Farrar M.D., Cruse-Sawyer J.E. et al. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. Br J Dermatol 2004; 150: 421—428.
22. Kim J. Review of the Innate Immune Response in Acne vulgaris: Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. Dermatology 2005; 211: 193—198.
23. McInturff J.E., Modlin R.L., Kim J. The Role of Toll-like Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Dermatological Disease. J Invest Dermatol 2005 125: 1—8.
24. Vowels B.R., Yang S., Leyden J.J. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: Implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun 1995; 63: 3158—3165.
25. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor. Nature 2001; 410: 1099—1103.
26. Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. Science 1998; 282: 2085—2088.
27. Yoshimura A., Lien E., Ingalls R.R. et al. Recognition of gram-positive bacterial cell wall components by the innate immune system occurs via Toll-like receptor 2. J Immunol 1999; 163: 1—5.
28. Balashov K.E. ,Smith D.R., Khoury S.J. et al. Increased interleukin 12 production in progressive multiple sclerosis: Induction by activated CD4+ T cells via CD40 ligand. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 599—603.
29. Bucht A., Larsson P., Weisbrot L. et al. Expression of interferon-gamma (IFN-gamma), IL-10, IL-12 and transforming growth factor — beta (TGF-beta) mRNA in synovial fl uid cells from patients in the early and late phases of rheumatoid arthritis (RA). Clin Exp Immunol 1996; 103: 357—367.
30. Nishimura T., Sadata A., Yahagi C. et al. The therapeutic effect of interleukin-12 or its antagonist in transplantation immunity. Ann NY Acad Sci 1996; 795: 371—374.
31. Parronchi P., Romagnani P., Annunziato F. et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin- 12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. Am J Pathol 1997; 150: 823—832.
32. Williamson E., Garside P., Bradley J.A. et al. IL-12 is a central mediator of acute graftversushost disease in mice. J Immunol 1996; 157: 689—699.
33. Van der Flier A., Sonnenberg A. Function and interactions of integrins. Cell Tissue Res 2001; 305: 285—298.
34. Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А. Антиандрогенная терапия акне у женщин. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2005; 3: 66—69.
35. Watt F.M. Role of integrins in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. Embo J 2002 21: 3919—3926.
36. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности. Лечащий врач, 2003; 4—6.
37. Самгин М.А., Монахов С.А. Современный взгляд на терапию акне. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2003; 5: 59—65.
38. Пашинян А.Г. Современные методы терапии угревой болезни. Лечащий врач, 2007; 5: 36—41.
39. Layton A.M. A review on the treatment of acne vulgaris. Clin Pract 2006; 60: 1: 64—72.
40. Аравийская Е.Р. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности. Лечащий врач 2003; 4—6.
41. Корсунская И.М., Тамразова О.Б., Бигвава С.С. Гель «Скинорен» в терапии розацеа. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2005; 3: 37—40.
42. Waugh J., Noble S., Scott L.J. Adapalene: A Review of its Use in the Treatment of Acne Vulgaris. Drugs 2004; 64: (13): 1465—1478.
43. Liao D. C. Management of acne. The Joumal of Family Practice 2003; 1: 52: 47—50.
44. Пашинян А.Г.Современные методы терапии угревой болезни. Лечащий врач, 2007; 5: 38—40.
45. Пашинян А.Г.Фармакотерапия акне. Лечащий врач, 2006; 9: 18—20.
46. Cunliffe W., Caputo R., Dreno B. et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. Dermorol 1997: 36: 126—34.
47. Galvin S.A., Gilbert R., Baker M. et al. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. Br J Dermatol 1998; 139: 34—40.
48. Shalita A. A., Weiss J.S., Chalker D.K. et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. J Acad Dermatol 1996; 34: 482—5.
49. Потекаев Н.С., Иванов О.Л., Молочков В.А., Кряжева С.С., Мареева Е.Б., Самгин М.А., Банченко Г.В. Кожные и венерические болезни: Справочник. Под ред. О.Л. Иванова. М.: Медицина, 1997; 63—65, 202—203.
50. Layton A.M. Optimal Management of Acne to Prevent. Scarring and Psychological Sequelae. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 3: 135—141.
51. Goulden V. Guidelines for the Management of Acne Vulgaris in Adolescents. Pediatr Drugs 2003; 5: 5: 301—313.
52. Layton A.M. Optimal Management of Acne to Prevent. Scarring and Psychological Sequelae. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 3: 135—141.
53. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. М.: Практика, 2007.
54. Суворова К.Н., Сысоева Т.А. Особенности лечения акне у женщин. Лечащий врач, 2003; 9: 11—12.
55. Серов В. Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. Гинекологическая эндокринология. М.: 1993; 172—200.
56. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне. Эксп. и клин. дерматокосметол. 2005; 5: 55—62.
57. Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А. Антиандрогенная терапия акне у женщин. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2005; 3: 66—69.
58. Верхогляд И.В., Галлямова Ю.А. Юнидокс Солютаб в комплексной терапии розацеа. Вестн. дерматол. и венерол. 2006; 4: 34—35.
59. Branistesnu D., Petrescu Z., Petrescu G. Adult female acne and polycystic ovarysyndrome, clinical, hormonal and therapeutic features. JEADV 2001; 15: Suppl 2: 181—182.

Современные методы первичного обследования для выявления больных сифилитической инфекцией в Российской Федерации

С.В. Ротанов, С.Р. Османова

Current methods of primary examination to reveal syphilitic patients in the Russian Federation

S.V. ROTANOV, S.R. OSMANOVA

об авторах:

С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

С.Р. Османова — аспиранткафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В обзоре литературы в сравнительном аспекте представлены данные научных публикаций о клинической значимости современных серологических методов исследования, которые применяются при первичном обследовании с целью выявления больных сифилитической инфекцией: реакции микропреципитации и ее модификаций, а также трепонемоспецифических тестов — реакции пассивной гемагглютинации и иммуноферментного анализа.

Представленные данные свидетельствуют о том, что для скрининга населения, вне зависимости от уровня распространения сифилитической инфекции в обследуемой популяции, показано проведение исследований с использованием серологических трепонемоспецифических тестов, обладающих высокими показателями клинической чувствительности и специфичности. При получении положительных результатов серологических тестов при скрининге пациенты должны быть дополнительно обследованы в условиях медицинских организаций дерматовенерологического профиля.

Ключевые слова: **сифилитическая инфекция, серологические реакции, микропреципитация, пассивная гемагглютинация, иммуноферментный анализ.**

The review of literature sources presents a comparison of research data on clinical significance of up-to-date serology assay methods used in the course of primary examination to reveal syphilitic patients: microprecipitation test and its modification as well as treponemal specific tests – treponema pallidum hemagglutination test and immune-enzyme assay. These data confirm that it is expedient to conduct examinations using serology treponemal specific tests characterized by high clinical sensitivity and specificity for the purposes of screening the population regardless of the prevalence of syphilis in the population under examination. When serology tests prove to be positive at screening, patients are to be additionally examined in dermatovenerological medical institutions.

Key words: **syphilis, serology tests, microprecipitation, treponema pallidum hemagglutination test, immunoenzyme assay.**

В соответствии с методическими рекомендациями «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис», утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, при первичном обследовании населения с целью выявления пациентов с сифилитической инфекцией применяют исследование образцов сыворотки или плазмы крови в реакции микропреципитации или ее модифицированных вариантах [1]. Кроме этого, в зависимости от материального и ресурсного обеспечения серологических лабораторий медицинских учреждений в качестве отборочных тестов при обследовании населения для выявления сифилитической инфекции также могут быть применены иммуноферментный анализ (ИФА)

© С.В. Ротанов и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: rotanov@cnikvi.ru

и реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [1—5]. Регламентируемые в качестве отборочных тестов, лабораторные методики исследования относят к непрямым методам выявления сифилитической инфекции, позволяющим обнаружить в образцах биологического материала пациентов антитела к антигенам возбудителя болезни *T. pallidum.* Перечисленные технологии существенно различаются по способам детекции антител к *T. pallidum*, а также по эффективности применения у пациентов в различные периоды клинического течения сифилитической инфекции [1, 6—9].

В соответствии с современными представлениями о синтезе антител в организме пациента с сифилитической инфекцией происходит образование так называемых реагинов, т. е. антител класса G к липоидным компонентам *T. pallidum*; их содержание в сыворотке крови коррелирует с активностью инфекционного процесса [10, 11]. В то же время иммунная направленность этих реагинов не строго специфична, так как при некоторых физиологических состояниях и инволютивных процессах, сопровождающихся деструкцией тканей, в сыворотке крови человека также могут появляться подобные реагины [5, 6, 12, 13].

Для определения реагинов в биоматериале обследуемых в качестве антигена применяют очищенные липоидные субстанции (кардиолипин в сочетании с другими липидами: лецитином и холестерином), которые по своему происхождению не имеют прямого отношения к возбудителю сифилитической инфекции, их получают из тканей и органов здоровых животных [6, 14, 15]. В связи с этим лабораторные исследования, основанные на применении кардиолипинового антигена, относят к нетрепонемным тестам. Эта группа лабораторных методов включает реакцию микропреципитации (РМП) и ее модификации: быстрый плазмареагиновый тест (RPR), тест с неинактивированной сывороткой крови (URS), тест исследовательской лаборатории венерических болезней (VDRL), тест с толуидиновым красным и неинактивированной сывороткой (TRUST) и др. [2, 6, 8, 9, 16, 17].

Принцип постановки нетрепонемных тестов основан на специфическом взаимодействии кардиолипинового антигена и реагинов с образованием рыхлого осадка в виде различной величины хлопьев (феномен флоккуляции, или преципитации). Исследование проводят ручным неавтоматизированным способом в лунках иммунологических планшетов или пластиковых карточек. Для обеспечения оптимальных условий перемешивания реакционной среды применяют шейкеры с горизонтальной платформой. Учет результатов исследования осуществляют визуально с применением лупы с двукратным увеличением. Образование хлопьевидного осадка оценивают в условных единицах, «плюсах»: от + до ++++. При обнаружении реагинов в образце в пределах ++++ проводят полуколичественную оценку их содержания путем исследования серии последовательных двукратных разведений этого образца (от 1:2 до 1:516 и выше); последнее разведение, в котором регистрируют позитивные результаты, считается количественной мерой (титром) содержания реагинов в пробе [1, 18].

Достоинством нетрепонемных тестов являются их низкая стоимость, техническая простота и быстрое проведение теста, а также возможность полуколичественной оценки содержания реагинов путем титрования.

Однако необходимость приготовления и оценки качества рабочей суспензии кардиолипинового антигена в лабораториях *ex tempora*, отсутствие автоматизации проведения этапов исследования и субъективный подход к учету его результатов не позволяют обеспечить высокую воспроизводимость и преемственность результатов нетрепонемных тестов, полученных в условиях различных диагностических лабораторий [19].

По данным литературы, нетрепонемные тесты имеют различную клиническую чувствительность при диагностике сифилитической инфекции. Так, исследования, проведенные на большом клиническом материале в ГУ ЦНИКВИ МЗ РФ, показали (см. таблицу), что чувствительность РМП при всех формах сифилитической инфекции составила 95,8% [1]. Исследования, проведенные в Нижегородском НИКВИ, выявили, что чувствительность РМП при первичном сифилисе составила 96%, при вторичном и раннем скрытом — по 100%, при всех формах сифилиса — 98,4% [20].

По данным О.К. Лосевой и А.Н. Ловенецкого (2002), при исследовании образцов сыворотки крови в РМП при первичном сифилисе чувствительность составила 81%, при вторичном — 91% и при скрытом сифилисе — 94% [21].

При исследовании в RPR образцов периферической крови, по данным L. Wang и соавт. (2007), показатель чувствительности метода составил 65,1%, специфичности — 98,4% [22].

В соответствии с результатами исследования H. Young (1992), чувствительность RPR при первичном сифилисе составляла 60—87%, при вторичном — 100%, при поздних формах сифилиса — до 70% [23].

Данные, представленные S. Larsen и соавт. (1995), также характеризовали RPR как метод исследования, обладающий различной чувствительностью в зависимости от формы сифилиса: при первичном — 86%, вторичном — 100%, при скрытых формах — 98%, при позднем сифилисе — 73%; специфичность исследования авторами была оценена на уровне 99% [24].

Частота неспецифических ложноположительных результатов нетрепонемных тестов, наблюдаемых при ряде соматических и инфекционных заболеваний, по данным разных исследователей, колеблется от 0,1 до 0,9% [23, 25], но может достигать 2—3% [1, 6, 26] и даже 15,4% [16] и 28% [27] в зависимости от состава обследуемого контингента.

ТАБЛИЦА **Чувствительность и специфичность серологических тестов, рекомендованных для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции**

Вид исследования	Чувствительность при разных формах сифилитической инфекции, %				Специфичность, %	Авторы
	первичный	вторичный	ранний скрытый	поздние формы		
РМП						[6]
	96	100	100	—	—	[20]
			95,8		—	Цит. по [1]
	81	91	—	94	98	[21]
RPR	60—87	100	—	70	—	[23]
	86	100	98	73	99	[24]
			65,1		98,4	[22]
РПГА			95,1—96,1		99,3	[32]
	64—87	100	99	—	99,9	[23]
	76	100	97	94	99	[24]
	100	100	100	—	—	Цит. по [20]
			99,4		—	Цит. по [1]
	76	100	97	94	99	[21]
ИФА			99,2		99,6	Бабий А.В., 1990
	82	100	100	100	—	[23]
	96	100	100	—	—	[20]
			99,1		—	Цит. по [1]
			95—98		96—100	[16]
			100		98,4	[22]

Следует также отметить, что при исследовании биологического материала пациентов с высоким уровнем реагинов могут наблюдаться ложные отрицательные результаты, что обусловлено так называемым феноменом «прозоны» [18, 23, 28]. Для исключения этого феномена необходимо осуществлять разведение образцов сыворотки крови при проведении исследования, в особенности при обследовании популяций с высокой превалентностью сифилитической инфекции [18, 28].

Реагины, определяемые в нетрепонемных тестах при сифилитической инфекции, являются более лабильными, чем антитела, обнаруживаемые в трепонемных тестах. После проведения адекватного специфического лечения их уровень постепенно снижается, и они перестают определяться [5, 16]. В соответствии с существующими критериями снижение в РМП или RPR титра реагиновых антител в 4 раза, определяемое у больного сифилитической инфекцией в течение года, является показателем успешно проведенного специфического лечения [1, 8, 9, 16, 21, 23, 24]. При этом длительное сохранение позитивности нетрепонемных тестов у больных после адекватной терапии сифилитической инфекции в ряде случаев в Российской Федерации является основанием для установления дополнительного диагноза «серологическая резистентность» и назначения этим пациентам дополнительного специфического лечения [29—31].

Из представленных данных следует, что применение нетрепонемных серологических тестов (РМП, RPR и др.) является информативным при скрининге и диагностике вторичного и раннего скрытого сифилиса; в то же время клиническая эффективность применения этих нетрепонемных тестов при ранних и поздних формах инфекционного процесса, а также у больных, получивших специфическое лечение, менее выражена.

Трепонемные тесты позволяют определять в образцах биологического материала присутствие специфических антител, направленных против иммунодоминантных антигенов бледной трепонемы. Из регламентированных трепонемоспецифических реакций для скрининга населения с целью выявления сифилиса рекомендованы РПГА и ИФА, способные обнаруживать иммуноглобулины различных классов [1].

РПГА была впервые предложена для диагностики сифилиса G. Blumental (1932) и W. Bachman (1932).

При постановке РПГА антитрепонемные антитела, содержащиеся в исследуемых образцах сыворотки крови, взаимодействуют с куриными эритроцитами, сенсибилизированными антигенами бледной трепонемы, что приводит к образованию иммунных комплексов и формированию на U-образном дне лунок иммунологического планшета осадка с характерной пространственной структурой в виде полусферы или «перевернутого зонтика» (положительный результат, регистрируется визуально в условных единицах, «плюсах»: от + до ++++). При отсутствии антитрепонемных антител в исследуемом образце эритроциты диагностикума под действием гравитационных сил собираются в самой нижней точке дна лунки, формируя компактную «пуговку» (результат отрицательный) [1, 18].

По данным Г.Ф. Тимченко (1988), чувствительность РПГА при исследовании сывороток крови больных сифилисом в зависимости от вида используемого антигена (полученного из культуральных или патогенных бледных трепонем) составляла 95,1 и 96,1% соответственно при специфичности 99,3% [32]. По данным ГУ ЦНИКВИ, клиническая чувствительность исследований в РПГА составляла 99,4% [1].

При дифференцированной оценке показатели клинической чувствительности РПГА составили при первичном сифилисе 76%, при вторичном — 100%, при раннем скрытом — 97%, при позднем скрытом сифилисе — 94%; клиническая специфичность результатов исследования — 99% [20, 24, 33].

В работе H. Young (1992) отмечено, что при нелеченном первичном сифилисе результаты РПГА бывают положительными в 64–87%, при вторичном — в 100% случаев; ложноположительные результаты исследования в РПГА регистрируются в 0,07%, а ложноотрицательные результаты — в 0,008% случаев [23].

Н.В. Фриго и соавт. (2000) на выборке образцов сыворотки крови больных первичным, вторичным и ранним скрытым сифилисом была показана 100% чувствительность РПГА при всех формах заболевания [20].

К числу установленных недостатков использования РПГА необходимо отнести отсутствие стандартизованных условий проведения исследований с наборами реагентов разных производителей, влияние субъективного фактора при визуальном учете результатов исследования. В последние годы в Российской Федерации разработаны и разрешены к медицинскому применению автоматизированные системы учета и анализа изображений, получаемых в РПГА [34—36], однако уровень их практического внедрения в лабораториях медицинских учреждений еще недостаточно высок.

Несмотря на указанные недостатки, РПГА в настоящее время наравне с ИФА используется при скрининге населения с целью выявления сифилитической инфекции [4, 33, 37–39], так как технология проведения теста позволяет при необходимости осуществлять исследование единичных образцов вне аналитической серии.

ИФА как метод лабораторного исследования был разработан в 70-х годах прошлого века (E. Engvall и P. Perlman, 1972). Принцип исследования заключается в формировании сложного иммунного комплекса «сандвича» на поверхности твердой фазы. В настоящее время наибольшее распространение для диагностики сифилиса получили методики, использующие в качестве антигена рекомбинантные полипептидные аналоги липопротеинов оболочки *T. pallidum*, получаемые биотехнологическими методами [1, 5, 18]. Наиболее часто иммуносорбент для ИФА включает комплекс из 2—3 антигенных рекомбинантных детерминант, таких как Tp15, Tp17, Tp47, в разных сочетаниях [40, 41]. При этом в последние годы производители наборов реагентов применяют не более двух антигенов одновременно. ИФА является высокоспецифичной современной технологией для диагностики сифилитической инфекции. Разработаны автоматизированные условия выполнения как отдельных этапов ИФА, так и всего процесса исследования в целом. Результаты постановки регистрируются на спектрофотометре в виде математической величины, характеризующей оптическое поглощение потока света в реакционной лунке (ОП). Интерпретация результатов исследования образцов осуществляется путем автоматизированного сопоставления величин ОП, наблюдаемого в лунках, по отношению к показателю ОП критическому, выше которого результат измерения оценивается как положительный, свидетельствующий о наличии в образце специфических антител [1, 18]. Результаты ИФА, представленные в оцифрованном виде, позволяют провести полуколичественную оценку уровня антител в образце, а также осуществлять внутрилабораторный контроль качества [42].

К относительным недостаткам ИФА можно отнести бóльшую длительность исследования по сравнению с РМП и РПГА, необходимость приобретения и технического обслуживания специального высокоточного лабораторного оборудования, что увеличивает стоимость проведения теста, а также осуществление исследования только в аналитической серии.

По результатам, полученным в ГУ ЦНИКВИ, чувствительность исследований в ИФА при всех формах сифилиса составила 99,1% [1]. В исследовании, проведенном Г.Ф. Тимченко и А.В. Бабием (1989), также было показано, что клиническая чувствительность $ИФА_{IgG}$ при всех формах сифилиса достигала 99,2%, а специфичность — 99,6% [43].

По данным H. Young (1992), чувствительность ИФА при первичном сифилисе была несколько ниже и составляла 82%, при всех остальных формах этой инфекции –- по 100% [23].

В работе Н.В. Фриго и соавт. (2000) было получено 96% положительных результатов в ИФА с сыворотками крови больных первичным и по 100% — с образцами крови от больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. Вне зависимости от стадии сифилитической инфекции чувствительность метода составила 98,4% [20]. По данным, представленным в монографии Г.А. Дмитриева и Н.В. Фриго (2004), чувствительность различных вариантов ИФА составляла 95—98%, а специфичность — 96—100% [16].

L. Wang и соавт. (2007) также высоко оценили показатели клинической чувствительности и специфичности ИФА при обследовании на сифилис — 100 и 98,4% соответственно [22].

Приведенные в обзоре данные литературы о клинической значимости результатов нетрепонемных и трепонемных тестов, рекомендуемых для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции, представлены в таблице.

Как следует из обобщенных данных литературы, среди серологических тестов, регламентированных для скрининга населения на сифилис в Российской Федерации, наиболее высокими показателями клинической эффективности при диагностике всех форм сифилитической инфекции обладают РПГА и ИФА (чувствительность 95–100%, специфичность 99–100%). Применение с целью скрининга нетрепонемных флоккуляционных тестов демонстрирует относительно высокие (91–100%) показатели клинической чувствительности только при вторичном и раннем скрытом сифилисе и недостаточные (60–94%) — при начальных и поздних скрытых его формах, при высоких показателях специфичности получаемых результатов (98–99%).

В этой связи закономерным является вывод о необходимости использования именно трепонемного теста в качестве базового отборочного метода для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции, так как этот подход обеспечивает максимальную эффективность обнаружения всех клинических случаев.

Однако на практике в Российской Федерации и за рубежом, в условиях высокого распространения сифилитической инфекции, для скрининга населения с целью выявления сифилитической инфекции наиболее широко применяются нетрепонемные тесты [11, 21, 44]. Это позволяет эффективно выявлять манифестные формы сифилиса, а также потенциальных пациентов с сифилитической инфекцией среди больных с соматическими заболеваниями.

Стремительный переход на применение трепонемных тестов (ИФА и РПГА) для широкого обследования населения на сифилис, осуществленный в ряде субъектов Российской Федерации в соответствии с рекомендациями приказа Минздрава России № 87 [1], неизбежно привел к выявлению не только лиц с впервые установленным диагнозом, но и значительного числа пациентов, ранее переболевших сифилисом и получивших лечение по поводу сифилитической инфекции, в сыворотке крови которых все еще могли циркулировать антитела к антигенам *T. pallidum*. Выявление указанных категорий пациентов требовало их дополнительного обследования в условиях специализированных медицинских организаций дерматовенерологического профиля, что существенно повышало материальные расходы этих организаций на лабораторные нужды [45] и/или приводило к необоснованной диагностике скрытых поздних или неуточненных, как ранние или поздние, форм сифилитической инфекции у части пациентов, которые не могли подтвердить факт заболевания сифилисом и получения адекватного лечения в прошлом в связи с отсутствием необходимых выписок из медицинской документации [26, 39]. Учитывая полученный опыт, отдельные руководители учреждений дерматовенерологического профиля убедительно призывали к применению для целей первичного обследования на сифилис алгоритма, основанного на использовании только нетрепонемных тестов; и лишь в случаях получения положительных результатов нетрепонемных тестов рекомендовалось проводить их верификацию в одном из трепонемных тестов [45].

Подобный подход, на наш взгляд, являлся временной уступкой экономическим реалиям современного отечественного здравоохранения и несовершенству системы учета пациентов. С позиций эффективного и своевременного проведения противоэпидемических мероприятий среди населения именно скрининговые методы с высокой клинической чувствительностью и специфичностью (трепонемные тесты) должны в максимальной степени обеспечивать выявление всех пациентов, которые в течение жизни переболели сифилитической инфекцией. Этого мнения придерживаются и другие специалисты практического здравоохранения [46–50].

В Соединенных Штатах Америки традиционное первичное обследование населения для выявления сифилитической инфекции включало два серологических теста: недорогой нетрепонемный и один из более затратных автоматизированных трепонемоспецифических тестов (ИФА или иммунохемилюминесценция). Исследователями Американских центров по контролю заболеваемости под руководством R. Ballard и D. Cox на основании данных, полученных в 2005—2006 гг. в 4 лабораториях Нью-Йорка, было показано существенное различие в величине экономических затрат и клинической эффективности скрининга в зависимости от того, какой лабораторный метод применялся для исследования первым. При исследовании 116 822

образцов крови в ИФА всего было выявлено 6587 (6%) положительных результатов, из которых 2884 (44%) показали положительные, а 3664 (56%) — отрицательные результаты в последующем исследовании в RPR тесте. Авторы обратили внимание, что около 3% (3664 из 116 822) пациентов остались бы недостаточно обследованными при алгоритме исследования, который в качестве первоначального теста использует нетрепонемный тест [51]. Полученные данные послужили основанием для оценки с позиций цена–эффективность применения для первичного скрининга на сифилис алгоритма, основанного на выборе трепонемного теста в качестве первоначального. Показана несколько более высокая стоимость первичного применения иммуноферментного или иммунохемилюсминесцентного анализов и более частое назначение специфического лечения по сравнению с первичным исследованием в нетрепонемных тестах [52].

Целесообразность выбора указанного алгоритма подтверждается данными практической медицины. У части пациентов, ранее переболевших сифилисом и получивших специфическое лечение и при этом показывающих отрицательные результаты в РМП или RPR, но положительные в трепонемных тестах, нередко при углубленном обследовании выявляются клинические признаки специфического поражения висцеральных органов или центральной нервной системы [26, 53].

Таким образом, вне зависимости от уровня превалентности сифилитической инфекции в популяции представляется целесообразным проведение скрининга населения на сифилис с применением трепонемных тестов, обладающих высокими показателями клинической эффективности. Пациенты, показавшие при скрининге положительные результаты трепонемных или нетрепонемных тестов, должны дополнительно обследоваться в условиях медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Для оперативного решения организационных вопросов в каждом конкретном случае необходимо разрабатывать персонализированные медицинские документы в электронном виде, а также внедрять системы автоматизированного учета различных контингентов пациентов.

Литература

1. Приказ Минздрава Российской Федерации № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».
2. Эглстоун С.И., Тернер А.Дж.Л. Серологическая диагностика сифилиса. ИППП 2001; 3: 4—9.
3. Янг Х. Рекомендации по серологической диагностике сифилиса. ИППП 2001; 3: 10—13.
4. Чеботарев В.В., Земцов М.А., Павлик Л.В. и др. Оценка серологического комплекса РМП + РПГА в диагностике сифилиса. X Всерос. конф. дерматовенерологов, посвящ. 85-летию ЦНИКВИ. «Организация оказания дерматовенерологической помощи в современных условиях: Тезисы научных работ М: 2006: 76.
5. Китаева Н.В., Фриго Н.В., Мелехина Л.Е. Актуальные проблемы сифилидологии. Современные технологии диагностики сифилитической инфекции. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; 5: 51—59.
6. Овчинников Н.М., Беднова В.Н., Делекторский В.В. Лабораторная диагностика заболеваний, передаваемых половым путем. М: Медицина, 1987.
7. Larsen S.A., Pope V., Johnson R.E. et al. Manual of tests for syphilis (9-th Ed.). Washington: DC, 1998; 362.
8. Петришина С.В. Лабораторная диагностика сифилиса. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2004; 2: 46—49.
9. Соколовский Е.В., Савичева А.М. и др. Лабораторная диагностика сифилиса: методические рекомендации. СПб: Н-Л., 2009; 72.
10. Wicher K., Wicher V. Experimental syphilis in guinea pig. Crit Rev Micro-biol 1989; 16 (3): 181—234.
11. Baughn R.E., Wicher V., Wicher K. Production of rheumatoid factor in ad-optively immune guinea-pigs after challenge with Treponema pallidum. Immunology 1992 (Aug); 76 (4): 548—52.
12. Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Ramirez S. et al. Mitochondrial kinases and their molecular interaction with cardiolipin. Biochim Biophys Acta 2009 (Oct); 1788 (10): 2032—47.
13. Lin L., Shroyer L., Walter A. et al. Monoclonal IgM antiphosphatidylserine antibody reacts against cytoskeleton-like structures in cultured human umbilical cord endothelial cells. Am J Reprod Immunol 1995 (Jan); 33 (1): 97—107.
14. Pangborn M.C. Cardiolipin and its application in a chemically purified anti-gen for the serodiagnosis of syphilis. Proc NY State Assoc Public Health Lab 1946; 26 (1): 26—9.
15. Резникова Л.С. Кардиолипиновые антигены в серодиагностике сифили-са. Сов. мед. 1953; 1: 40—42.
16. Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. СИФИЛИС. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. М: Медицинская книга 2004; 366.
17. Фриго Н.В. Стандарты и алгоритмы диагностики сифилиса в России и за рубежом. Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и дерматокосметологии: Материалы V съезда дерматовенерологов Республики Беларусь. Минск: «ДокторДизайн» 2006: 143—149.
18. Кубанова А.А., Ротанов С.В., Фриго Н.В. Обеспечение внутрилабораторного контроля качества при выполнении серологических исследований с целью диагностики сифилиса: Сб. стандартных операционных процедур СОП № СИФ 003/01; СОП № СИФ 004/01; СОП № СИФ 005/01; СОП № СИФ 006/01. Изд. 2-е, исправленное. М: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России», 2008; 108 (www.cnikvi.ru).
19. Ротанов С.В., Фриго Н.В. и др. О качестве серологической диагностики сифилиса в дерматовенерологических учреждениях Российской Федерации. Вестн. дерматол. и венерол. 2010; 5: 45—50.
20. Фриго Н.В., Комарова В.Д., Обрядина А.П. и др. Сравнительные результаты иммуноферментного анализа, реакции пассивной гемагглютинации и микрореакции в серодиагностике сифилиса. Вестн. дерматол. и венерол. 2000; 4: 34—36.
21. Лосева О.К., Ловенецкий А.Н. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение сифилиса. Руководство для врачей. В кн.: Опыт организации борьбы с сифилисом в субъекте Российской Федерации. Екатеринбург: Чароид, 2002: 159—248.
22. Wang L.N., Zheng H.Y., Li J. et al. Sensitivity and specificity of ELISA based on recombinant Treponema pallidum antigen and rapid plasma reagin test in diagnosis of syphilis: a comparative study. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2007 (Jun); 87 (24): 1721—2.
23. Young H. Syphilis: new diagnostic directions. Int J of STD & AIDS 1992; 3: 391—413.

24. Larsen S., Steiner B.M., Rudolph A.N. Laboratory diagnosis and interpreta-tion of test for syphilis. Clin Microbiol Rev 1995; 8 (1): 1—21.
25. Тацкая Л.С. Состояние серодиагностики сифилиса в Украине и перспектива ее дальнейшего развития. Дерматологія та венерологія 2002; 1 (15): 58—61.
26. Ломоносов К.М., Новоселов В.С. Положительные серологические реакции на сифилис как проблема в клинической медицине. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2005; 4: 5—7.
27. Peeling R.W., Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. Bull World Health Organ 2004 (Jun); 82 (6): 439—46.
28. Егисбаев М.К., Рукавишникова Н.В., Дерипсалдинова А.К. Вторичный сифилис и феномен прозоны. Всероссийская конференция дерматовенерологов «Современные направления диагностики, лечения и профилактики ИППП и дерматозов». Тезисы научных работ. Н. Новгород 2006; 88—89.
29. Соколовский Е.В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (причины и факторы развития, профилактика и лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1995; 40.
30. Баткаева Н.В. Серорезистентность при сифилисе (обзор литературы). Росс. журн. кож. и вен. бол. 2008; 6: 45—52.
31. Лечение и профилактика сифилиса: методические указания. М.: Минздравсоцразвития РФ, 1999; 20.
32. Тимченко Г.Ф., Беднова В.Н., Басова Н.Н. и др. Чувствительность и специфичность реакции пассивной гемагглютинации с эритроцитарными диагностикумами из культуральных и патогенных бледных трепонем. Вестн. дерматол. и венерол. 1988; 3: 20—21.
33. Соколовский Е.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; 5: 87—96.
34. Коноплева М.В., Даниленко В.В., Чернова Т.А. и др. Аппаратно-программный комплекс для серодиагностики сифилиса методом РПГА: «Критерий 2». Клин. дерматол. и венерол. 2006; 4: 17—22.
35. Зайко В.В., Стериополо Н.А., Калачева О.С. и др. Видеоцифровая система «Эксперт-Лаб» для лабораторной диагностики сифилиса. X Всероссийская конференция дерматовенерологов, посвященная 85-летию ЦНИКВИ: «Организация оказания дерматовенерологической помощи в современных условиях. Тезисы научных работ. М: ЦНИКВИ, 2006: 74.
36. Марданлы С.Г., Толстых Н.С., Бурлак М.В. Новейшие разработки фирмы «ЭКОлаб» в лабораторной диагностике сифилиса и современные возможности учета результатов различных методов. III Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. Казань, 2009: 101.
37. Перламутров Ю.Н., Василенко Т.И., Быстрицкая Е.А. Комплекс РПГА и ИФА в диагностике и контроле лечения больных сифилисом. IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. М: 2005; II: 49.
38. Савенков В.В., Милонова Т.И., Новоселов В.С. и др. Тест иммуноферментного анализа (ИФА) при профилактическом обследовании на сифилис. VI Научно-практическая конференция «Социальнозначимые заболевания в дерматовенерологии. Диагностика, терапия, профилактика»: Сб. тез. М., 2006: 270—271.
39. Куляш Г.Ю., Сабаев М.И. Актуальные вопросы лабораторной и клинической диагностики сифилиса в Саратовской области, связанные с реализацией Приказа МЗ РФ № 87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Клин. дерматол. и венерол. 2007; 3: 19—23.
40. Корогодин Д.В., Богуш П.Г., Казарова Т.А. и др. Новые рекомбинантные антигены: использование в серодиагностике сифилиса. IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. Тезисы научных работ. М., 2005; II: 47.
41. Иванов А.М., Теличко И.Н., Ходосевич Е.В. и др. Комплексный подход к повышению информативности серологической диагностики сифилиса. IX Всероссийский съезд дерматовенерологов. Тезисы научных работ. М, 2005; II: 46—47.
42. Внутрилабораторный контроль качества серодиагностики сифилиса методом иммуноферментного анализа (авторы: Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, А.А. Кубанов). Новая медицинская технология. Регистрационное свидетельство № ФС-2007/053-У от 20.04.2007.
43. Тимченко Г.Ф., Бабий А.В. Чувствительность реакции пассивной гемагглютинации и иммуноферментного анализа при сифилисе. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда дерматологов и венерологов (25—26.09.1989) Челябинск, 1989: 210—211.
44. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Лесная И.Н. и др. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; 5: 33—41.
45. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В. Последствия эпидемии сифилиса в России и пути ее решения. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии 2010; 5: 5—9.
46. Вагнер В.П., Крайнова Н.Н., Луговская Г.И. К вопросу о совершенствовании серодиагностики сифилиса. Новости «Вектор-Бест» 2007; 3 (45); (http://www.vector-best.ru/nvb/n45.pdf).
47. Милонова Т.И., Новоселов А.В., Савенков В.В. Тест иммуноферментного анализа (ИФА) при профилактическом обследовании на сифилис. Тезисы научных работ. II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Санкт-Петербург, 2007: 139.
48. Патрушева Н.Б., Дашевская Н.Н., Дегтярева Г.Н. и др. Новый комплекс серологических реакций для скрининговых исследований на сифилис. Тезисы научных работ. II Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Санкт-Петербург, 2007: 141.
49. Фахретдинова Х.С., Имельбаева Э.А., Гильманов А.Ж. О значимости современных серологических методов исследования сифилиса у детей и подростков. Тезисы научных работ XI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. Екатеринбург 2010: 14.
50. Рокицкая В.Н., Минуллин И.К., Низамова Н.И. и др. Практические аспекты современной серологической диагностики сифилиса. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2005; 4: 10—13.
51. Peterman T., Schillinger J., Blank S. et al. Syphilis Testing Algorithms Us-ing for Initial Screening. Four Laboratories, New York City, 2005—2006. MMWR 2008 (www.cdc.gov/mmwr).
52. Owusu-Edusei K.Jr., Peterman T.A., Ballard R.C. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analyses of two screening algo-rithms. Sex Transm Dis 2011 (Jan); 38 (1): 1—7.
53. Юлдашев К.А., Курбанова Н.К., Юлдашев К.К. К вопросу скрытого сифилиса. III Всероссийский конгресс дерматовенерологов. Тезисы научных работ. Казань 2009; 97—98.

Ассоциация полиморфизма гена IL12B с предрасположенностью к псориазу в популяции Северо-Западного региона России

В.Р. Хайрутдинов, А.Ф. Михайличенко, А.А. Пискунова, А.В. Самцов, А.М. Иванов, Е.Н. Имянитов

Association of polymorphism of IL12B gene and predisposition to psoriasis among the population of the Northwestern region of Russia

V.R. KHAIRUTDINOV, A.F. MIKHAILICHENKO, A.A. PISKUNOVA, A.V. SAMTSOV, A.M. IVANOV, YE.N. IMYANITOV

об авторах:

В.Р. Хайрутдинов — старший ординатор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
А.Ф. Михайличенко — старший лаборант НИЛ микробиологической безопасности и профилактики особо опасных инфекций НИО нанобиотехнологий Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
А.А. Пискунова — асп. кафедры дерматовенерологии и косметологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования
А.В. Самцов — начальник кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
А.М. Иванов — начальник научно-исследовательского отдела нанобиотехнологий Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
Е.Н. Имянитов — руководитель отдела биологии опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Ген IL12B кодирует белок p40, являющийся общей субъединицей интерлейкина-12 и интерлейкина-23, играющих важную роль в патогенезе псориаза. Ген IL12B содержит полиморфизм rs12188300, который может быть ассоциирован с риском развития псориаза. Целью работы явилось изучение распределения аллелей полиморфизма rs12188300 у больных псориазом Северо-Западного региона России. Генотипирование проводилось методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выявлено повышение встречаемости редкого аллеля T среди больных псориазом по сравнению со здоровыми лицами (OR = 1,96, p = 0,0007). Частота редкого аллеля T среди больных псориатическим артритом была выше, чем в группе контроля (OR = 3,49, p = 0,005). Полученные результаты позволяют предположить, что полиморфизм rs12188300 гена IL12B является новым генетическим маркером псориаза и псориатического артрита.
Ключевые слова: **псориаз, псориатический артрит, интерлейкин-12, rs12188300, генный полиморфизм.**

The IL12B gene encodes protein p40 being a common subunit of interleukin-12 and interleukin-23 playing an important part in the pathogenesis of psoriasis. The IL12B gene has polymorphism rs12188300, which can be associated with the risk of psoriasis development. The goal of the study was to assess the distribution of alleles of polymorphism rs12188300 in psoriatic patients in the Northwestern region of Russia. Genotyping was carried out using the real-time allele-specific polymerase chain reaction. An increased occurrence of a rare allele T in psoriatic patients as compared to healthy people was observed (OR = 1.96, p = 0.0007). The occurrence of the rare allele T in patients with psoriatic arthritis was higher than in the control group (OR = 3.49, p = 0.005). These results suggest that rs12188300 polymorphism of the IL12B gene is a new genetic marker of psoriasis and psoriatic arthritis.
Key words: **psoriasis, psoriatic arthritis, interleukin-12, rs12188300, genetic polymorphism.**

© В.Р. Хайрутдинов и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: haric03@list.ru

Новые молекулярно-генетические методы существенно расширили возможности эффективного исследования роли генома в развитии мультифакторных болезней, к которым относится псориаз, и быстрой идентификации генных маркеров. Внедрение метода полногеномного анализа ассоциаций (genome-wide association study — GWAS) дало возможность изучать молекулярные основы болезней на качественно ином уровне. Использование биочипов высокой плотности позволяет считывать информацию о миллионах последовательностей ДНК и одновременно анализировать сотни тысяч генных полиморфизмов в тысячах образцов. Данный метод позволяет уйти от привычного подхода — исследования ограниченного числа генов, основанного на гипотезе о механизмах развития заболевания, и протестировать все известные нуклеотидные замены [1, 2]. Так, в работе E. Ellinghaus и соавт. (2010) в группах больных псориазом и контроле было проанализировано 2 339 118 генных полиморфизмов [3]. Несмотря на масштабность проводимых исследований, этиология и патогенез псориаза все еще остаются за непроницаемой завесой, а результаты ряда GWAS существенно отличаются даже в пределах одной этнической группы [3—6].

К сожалению, технология полногеномного анализа аллельных ассоциаций с целью идентификации генов-кандидатов пока недоступна в России. В нашей работе мы использовали уже ставший рутинным метод аллельспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. При выборе генов для исследования мы основывались на гипотезе о механизмах развития псориаза.

Интерлейкин (ИЛ) -12 и ИЛ-23 играют важную роль в патогенезе псориаза. Оба цитокина являются гетеродимерами, состоящими из двух субъединиц. Ген IL12B кодирует белок p40, являющийся общим для ИЛ-12 и ИЛ-23. Два других гена — IL12A и IL23A — кодируют уникальные субъединицы: интерлейкина-12 — p35 и интерлейкина-23 — p19 соответственно. ИЛ-12 секретируется антигенпрезентирующими клетками и отвечает за дифференцировку наивных Th0-лимфоцитов в субпопуляцию Th1-клеток, продуцирующих ИЛ-2, фактор некроза опухолей-α и интерферон-γ. ИЛ-23 вовлечен в дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th17-клетки, которые секретируют мощные провоспалительные цитокины — фактор некроза опухолей-α и ИЛ-17A/F, а также ИЛ-22, вызывающий усиленную пролиферацию, нарушение дифференцировки кератиноцитов и развитие акантоза в эпидермисе [7].

До недавнего времени считалось, что центральное место в патогенезе псориаза принадлежит только продукции ИЛ-12 и увеличению субпопуляции Т-хелперов 1-го типа. Последние исследования показали важную роль цитокина ИЛ-23. В псориатических очагах наблюдается избыточная по сравнению с непораженной кожей продукция p40 и p19, но не p35, что указывает на преобладание девиации цитокинового профиля в сторону Th17-клеток [8]. Нейтрализация ИЛ-12 и ИЛ-23 моноклональными антителами анти-p40 (устекинумаб) приводит к разрешению псориатических высыпаний и свидетельствует о причастности обоих цитокинов к развитию псориаза [9].

Результаты исследования ассоциаций полиморфизмов гена IL12B с предрасположенностью к псориазу имеют противоречивый характер. Так, R.P. Nair и соавт. (2008), обследуя проживающих в Германии и США больных псориазом европеоидной расы, выявили ассоциацию между полиморфизмами rs3212227 (идентификационный номер однонуклеотидной замены в специализированной электронной базе данных Национального центра биотехнологической информации), расположенного в 3'-нетранслируемом участке гена IL12B, и rs6887695, локализующимся в межгенной области, и псориазом [10, 11]. J. Elder и соавт. (2009) провели полногеномный анализ на больших группах и обнаружили ассоциацию другого полиморфизма — rs2082412, расположенного вблизи гена IL12B, с псориазом и псориатическим артритом [12]. В уже упомянутой работе E. Ellinghaus и соавт. у жителей Германии была найдена ассоциация однонуклеотидных замен rs2546890 и rs953861 с псориазом [3]. Недавно был открыт новый полиморфизм гена IL12B, локализующийся вблизи промоторной области, — rs12188300 (NT_023133.13:g.3640800A>T), ассоциированный с псориазом и псориатическим артритом [5]. Данная область гена может содержать сайты связывания транскрипционных факторов, регулирующих эффективность синтеза кодируемого продукта — белка p40.

Целью настоящей работы явилось изучение распределения аллелей полиморфизма rs12188300 гена IL12B у больных псориазом Северо-Западного региона России.

Материал и методы

В группу больных бляшечным псориазом вошли 218 пациентов. Критерием включения являлось наличие заболевания в течение 12 мес. и более, подтвержденное медицинской документацией. Группу контроля составили 468 здоровых лиц (доноров). В качестве источника ДНК использовались лейкоциты периферической крови. У 175 (80%) больных заболевание началось до 40 лет (I тип псориаза), у 43 (20%) — в возрасте 40 лет или позже (II тип псориаза). Тяжесть болезни оценивалась по индексу площади и тяжести псориатических поражений PASI (Psoriasis Area and Severity Index): легкая степень (< 10 баллов) — у 115 (53%) пациентов, средняя (≥ 10—20 < баллов) — у 50 (23%) больных, тяжелая (≥ 20 баллов) — у 53 (24%) пациентов. Диагноз псориатического артрита устанавливали на основании диагностических критериев по J. Moll и V. Wright [13]. Псориатический артрит от-

мечался у 40 (18%) больных. Анализ однонуклеотидных замен проводился методом аллельспецифической ПЦР в режиме реального времени на приборе «iQ iCycler» («Bio-Rad», США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы «STATISTICA — 6.0» (StatSoft, Inc). Наличие ассоциации между заболеванием и генотипом тестировали с помощью χ^2 критерия Пирсона, сравнивая распределение генотипов и аллелей между группами пациентов и контролей и между подгруппами больных псориазом. Показатель отношения шансов — OR (odds ratio) — с 95% доверительным интервалом (95% CI) рассчитывался относительно группы частого аллеля.

Результаты

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs12188300 гена IL12B выявил повышение встречаемости редкого аллеля T среди больных псориазом — у 50 (11,5%) из 218 пациентов по сравнению со здоровыми испытуемыми — у 58 (6,2%) из 468 (OR = 1,96, 95% CI: 1,32 — 2,92, p = 0,0007) (см. таблицу). Частота носителей гетерозиготного генотипа AT у0больных псориазом была выше — у 46 (21,1%) из 218, чем в группе контроля — 58/468 (12,4%) (относительно лиц с генотипом AA — OR = 1,89, 95% CI: 1,23 — 2,89; p = 0,001). Гомозиготное состояние TT встретилось только в группе больных псориазом — у 2 (0,9%) из 218 пациентов.

На следующем этапе с целью выявления возможного модифицирующего влияния полиморфизма гена IL12B на течение псориаза мы провели оценку характера распределения полиморфных вариантов среди больных псориазом, имеющих псориатический артрит, и пациентов без псориатического артрита (см. рис.). Частота редкого аллеля T среди больных псориатическим артритом — у 15 (18,8%) из 40 была выше, чем в группе контроля — у 58 (6,2%) из 468 (OR = 3,49, 95% CI: 1,88 — 6,50, p = 0,005) (см. таблицу). Анализ распределения полиморфных аллелей в группах больных с различной степенью тяжести заболевания не выявил статистически достоверных различий.

Распределение частот генотипов в выборках больных псориазом, псориатическим артритом и лиц контрольной группы соответствовало равновесию Харди-Вайнберга в каждой, поэтому для анализа

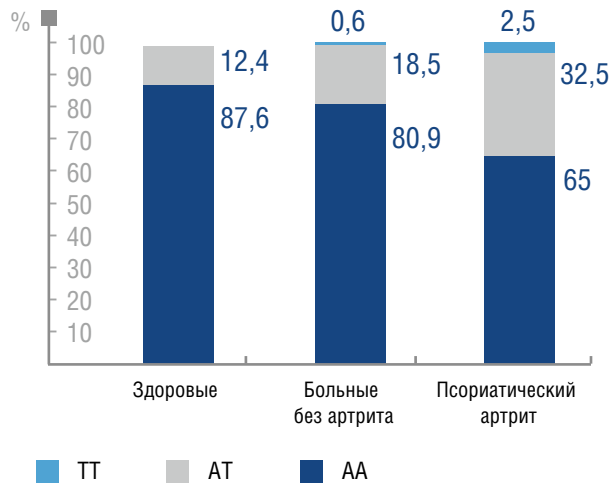


Рис. Распространенность генотипов полиморфизма rs12188300 гена IL12B у пациентов с псориатическим артритом, у больных псориазом без артрита и здоровых лиц

ТАБЛИЦА **Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs12188300 гена IL12B у больных псориазом и псориатическим артритом**

Генотип	Частота генотипов, абс. (отн., %)			Частота редкого аллеля T, абс. (отн., %)		Уровень значимости p	OR (доверительный интервал)
		больные	контроль	больные	контроль		
AA	Псориаз	170 (78)	410 (87,6)	50 (11,5)	58 (6,2)	0,0007	1,96 (1,32—2,92)
AT		46 (21,1)	58 (12,4)				
TT		2 (0,9)	0 (0)				
AA	Псориатический артрит	26 (65)	410 (87,6)	15 (18,8)		0,005	3,49 (1,88—6,50)
AT		13 (32,5)	58 (12,4)				
TT		1 (2,5)	0 (0)				

Примечание. Показатель OR рассчитан для частоты аллеля T относительно встречаемости аллеля A.

встречаемости редкого аллеля использовалась мультипликативная модель наследования. Оценочный тест Кохрана-Армитаджа на степень ассоциации A/T полиморфизма с псориазом и псориатическим артритом в зависимости от числа аллелей T (trend test) показал достоверные различия — $p = 6 \cdot 10^{-4}$ и $p = 2 \cdot 10^{-5}$, соответственно, что свидетельствует о наличии тенденции повышения степени ассоциации данного варианта с риском развития заболеваний при увеличении в генотипе количества аллелей T.

Обсуждение

В настоящей работе мы впервые проанализировали особенности распределения вариантов полиморфизма rs12188300 гена IL12B у больных псориазом Северо-Западного региона РФ. В ходе исследования было выявлено преобладание встречаемости редкого («мутантного») аллеля T у больных псориазом и псориатическим артритом в сравнении со здоровой популяцией. Полученные результаты позволяют предположить, что исследованный полиморфизм является генетическим маркером псориаза и псориатического артрита и, возможно, обладает функциональной значимостью. Для выяснения последнего предположения представляется целесообразным исследовать корреляцию уровня продукта, кодируемого геном IL12B, с характером распределения полиморфных вариантов. Дальнейший поиск ассоциаций генных полиморфизмов с псориазом расширяет представления о молекулярном патогенезе заболевания, а новые генетические маркеры позволяют локализовать область генома, ответственную за развитие болезни.

Литература

1. Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е.В. Геномика старения и предиктивная медицина. Успехи геронтологии 2010; 23 (3): 329—338.
2. Wang W.Y., Barratt B.J., Clayton D.G. et al. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. Nature Reviews Genetics 2005; 6 (2): 109—118.
3. Ellinghaus E., Ellinghaus D., Stuart P.E. et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. Nature Genetics 2010; 42 (11): 991—995.
4. Duffin K.C., Krueger G.G. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. J Invest Dermatol 2009; 129: 827—833.
5. Huffmeier U., Uebe S., Ekici A.B. et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. Nature Genetics 2010; 42 (11): 996—999.
6. Strange A., Capon F., Spencer C.C. et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. Nature Genetics 2010; 42 (11): 985—990.
7. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. Review article: Mechanisms of Disease. Psoriasis. N Engl J Med 2009; 361: 496—509.
8. Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L. et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. J Exp Med 2004; 199 (1): 125—130.
9. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580—592.
10. Nair R.P., Ruether A., Stuart P.E. et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. J Invest Dermatol 2008; 128 (7): 1653—1661.
11. Интернет-ресурс Национального центра биотехнологической информации http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/.
12. Elder J.T. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. Genes and Immunity 2009; 10 (3): 201—209.
13. Moll J.M., Wright V. Psoriatic arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1973; 3 (1): 55—78.

365
−4*
361

Арифметика успеха в системной терапии псориаза

Стелара® дарит свободу от проявлений псориаза:
быстрый и продолжительный эффект

Стелара® обеспечивает уверенность:
высокий профиль безопасности, сравнимый с плацебо

Стелара® создает комфорт врачу и пациенту:
всего 4 подкожные инъекции в год

Стелара®
(устекинумаб)

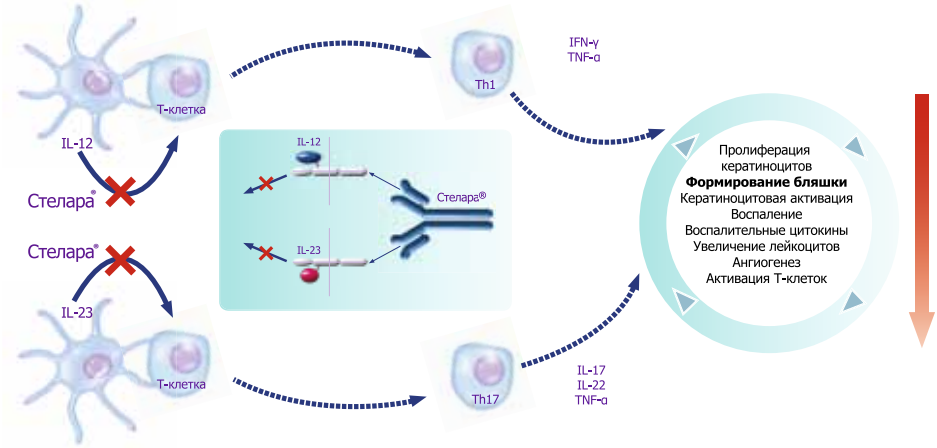
* - поддерживающая терапия после 2-х начальных инъекций

Формула современного подхода к терапии псориаза

365
-4*
361

Инновационный механизм действия

Интерлейкины IL-12/23 играют ключевую роль в патогенезе псориаза



Стелара® нейтрализует IL-12/23, разрывая порочный круг псориаза

Новое поколение биологической терапии псориаза

Стелара® - 100% человеческие моноклональные антитела, с избирательным действием на интерлейкины IL-12/23

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата
Стелара® (Stelara®)
Торговое название: Стелара®
Международное непатентованное название (МНН): устекинумаб
Лекарственная форма и регистрационный номер: **раствор для подкожного введения,** флаконы 45 мг/0,5 мл или 90 мг/1,0 мл – ЛСР-006465/09-130809. Вспомогательные вещества: сахароза, L-гистидин (в том числе L-гистидина гидрохлорида моногидрат), полисорбат 80, вода для инъекций.
Фармакодинамика: Полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, обладающие высоким сродством и специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) человека ИЛ-12 и ИЛ-23. Препарат блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12Rβ1 на поверхности иммунных клеток.
Показания: препарат предназначен для лечения пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза.
Противопоказания: гиперчувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст (до 18 лет); беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования.
Способ применения и дозы: рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, з атем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг.
С осторожностью: хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы; злокачественные опухоли в анамнезе; пожилой возраст.
Беременность и лактация: адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Рекомендуется избегать применения препарата при беременности и использовать эффективные методы контрацепции во время и 15 недель после лечения препаратом. У животных дозы в 45 раз превышающие рекомендованную клиническую дозу для человека не оказывали тератогенного действия, но результаты исследований на животных не всегда применимы к человеку. Многие иммуноглобулины выделяются с грудным молоком. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом.
Побочные эффекты
Наиболее частыми неблагоприятными явлениями (>10%) в контролируемых и не контролируемых клинических исследованиях были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не требовали прекращения лечения.
Инфекции: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, воспаление подкожной жировой клетчатки.
Со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия. Со стороны дыхательной системы: боль в горле и гортани, заложенность носа. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея. Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, крапивница. Со стороны скелетно-мышечной системы: миалгия, боль в спине. Общие расстройства и реакции в месте введения: усталость, эритема в месте введения, реакции в месте введения (боль, припухлость, зуд, уплотнение, кровотечение, кровоизлияния, раздражение). Злокачественные опухоли: частота развития злокачественных опухолей у больных, получавших препарат Стелара®, была сравнима с частотой возникновения опухолей среди населения в целом. Реакции гиперчувствительности: В клинических исследованиях сыпь и крапивница наблюдалась менее, чем у 2% больных. Иммуногенность: примерно у 5% больных, получавших препарат Стелара®, формировались антитела к устекинумабу, которые обычно имели низкий титр.
Передозировка: в случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию.
Взаимодействия
Не следует применять вакцины, содержащие ослабленные возбудители инфекционных заболеваний, одновременно с устекинумабом.

При совместном применении препарата Стелара® и таких препаратов, как парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, метформин, аторвастатин, напроксен, левотироксин и гидрохлоротиазид взаимодействия не было выявлено. Безопасность и эффективность совместного применения препарата Стелара® с другими иммунодепрессантами или биологическими препаратами для лечения псориаза не была оценена.
Особые указания
Инфекции
Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом и может повышать риск развития инфекций и реактивации инфекций, находящихся в латентной фазе.
В клинических исследованиях при применении препарата Стелара® у больных наблюдались серьезные бактериальные, грибковые и вирусные инфекции. Устекинумаб не следует применять у больных с клинически значимыми, активными инфекциями. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих инфекций в анамнезе.
Перед началом применения препарата следует провести тестирование больного на наличие туберкулеза. Не следует применять устекинумаб у больных с активным туберкулезом. При наличии латентного или активного туберкулеза (в том числе в анамнезе) следует начать его лечение до начала применения препарата Стелара®. Также следует начать лечение туберкулеза у больных, у которых достаточный эффект от его предыдущего лечения не подтвержден. В период лечения устекинумабом и после этого следует тщательно наблюдать за больными для выявления признаков и симптомов активного туберкулеза.
Больных следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении признаков и симптомов, позволяющих предположить инфекцию. При развитии серьезной инфекции применение препарата Стелара® необходимо отменить, пациент должен находиться под контролем медицинского персонала. Не следует применять устекинумаб до окончания лечения инфекции.
Злокачественные новообразования
Препарат Стелара® является селективным иммунодепрессантом. Иммунодепрессанты могут повышать риск развития злокачественных опухолей. У некоторых больных, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований (кожных и некожных форм).
Реакции гиперчувствительности
При развитии анафилактических и других серьезных аллергических реакций применение устекинумаба следует немедленно прекратить, и следует назначить соответствующее лечение.
Вакцинация
В период лечения препаратом Стелара® не рекомендуется применять вакцины, содержащие ослабленные возбудители инфекционных (вирусных или бактериальных) заболеваний, а также в период 15 недель до вакцинации (после приема последней дозы препарата Стелара®) и 2 недели после вакцинации.
Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактивированные микроорганизмы.
Условия хранения: хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8˚С. Не замораживать. Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности: 12 месяцев.
Перед применением прочтите, пожалуйста, полную инструкцию по медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь:
Представительство ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. в России
Москва, 121614, ул. Крылатская, 17 кор. 3
Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58
или звоните на бесплатный номер для России 8-800-700-88-10
www.janssencilag.ru

STE/PSO/ADS/Mar2011/Rus101

* - поддерживающая терапия после 2-х начальных инъекций

References: 1. Stelara® SPC. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/H-958-PI-en.pdf. Accessed 11 Feb 2009>. 2. Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase 1 study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. J Invest Dermatol. 2004;123:1037-44. 3. Nestle FO, Conrad C. The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis. J Invest Dermatol. 2004;123:xiv-xv. 4. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al; for the CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med. 2007;35:580-92.

Стелара®
(устекинумаб)

Анализ BRAF-статуса у больных меланомой кожи

С.Н. Гырылова, Т.Г. Рукша, С.Н. Зобова, А.В. Комина, М.Б. Аксененко

Assessment of the BRAF status in patients with skin melanoma

S.N. GYRYLOVA, T.G. RUKSHA, S.N. ZOBOVA, A.V. KOMINA, M.B. AKSENENKO

об авторах:

С.Н. Гырылова — ассистент кафедры патологической физиологии им. В.В. Иванова ГБОУ ВПО КраснГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкогок, Красноярск

Т.Г. Рукша — д.м.н., зав. кафедрой патологической физиологии им. В.В. Иванова, Красноярск

С.Н. Зобова — к.м.н., ассистент кафедры патологической физиологии им. В.В. Иванова, Красноярск

А.В. Комина — научный сотрудник кафедры. патологической физиологии им. В.В. Иванова, Красноярск

М.Б. Аксененко — очный аспирант кафедры патологической физиологии им. В.В. Иванова, Красноярск

Меланома кожи является агрессивным злокачественным новообразованием. Более чем в 70% меланом наблюдается мутация гена BRAF — BRAF V600E. Определение BRAF-статуса у пациентов с меланомой кожи является важным этапом скрининга пациентов для выбора последующей терапии.

Для выявления мутации BRAF V600E исследовали 27 гистологических препаратов, полученных от больных меланомой кожи жителей Красноярского края, путем определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ).

Проведенные исследования выявили мутацию BRAF V600E в 26 из 27 гистологических образцов меланомы кожи. Показано, что наличие данной мутации не связано с половыми, возрастными, клинико-патологическими особенностями опухоли.

Ключевые слова: **меланома, BRAF мутация V600E.**

Skin melanoma is an aggressive malignant neoplasm. Mutation of the BRAF gene, BRAF V600E, is observed in more than 70% of melanoma cases. Assessment of the BRAF status in patients suffering from skin melanoma is an important stage in patient screening for selection of further therapy.

To reveal the mutation of BRAF V600E, 27 histology samples taken from patients with skin melanoma residing in the Krasnodar territory were examined by means of defining the Restriction Fragment Length Polymorphism (PFLP assay). Our studies revealed the BRAF V600E mutation in 26 of 27 histology samples of skin melanoma. It was shown that the mutation is not associated with any sex-related, age-related, clinical and pathological features of the tumor.

Key words: **melanoma, BRAF V600E mutation.**

Меланома кожи является агрессивным злокачественным новообразованием, стремительный рост заболеваемости которым в последние десятилетия регистрируется во всем мире среди европеоидного населения, включая страны с исторически низким уровнем заболеваемости [1]. В России абсолютное число впервые выявленных случаев данного заболевания с 1982 г. увеличилось в 2 раза: заболеваемость на 100 000 населения в 2003 г. составляла у мужчин 3,2, у женщин — 3,6 [2]. В структуре всех опухолевых заболеваний кожи меланома составляет только 3—5% и, таким образом, занимает лишь третье место по частоте встречаемости, но именно это новообразование является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи [3].

Однако неясно, почему при наблюдающейся тенденции к улучшению диагностики меланом на ранних стадиях заболевания и меланом *in situ*, снижения смертности от данного злокачественного новообразования кожи, к сожалению, не наблюдается. Возможно,

© С.Н. Гырылова и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: sveta_sol84@mail.ru

это связано с биологически агрессивным поведением опухоли с самого начала развития, что приводит к стремительному росту образования. Кроме того, метастазирующая меланома прогностически крайне неблагоприятна и резистентна ко всем видам традиционной химиотерапии и биологическим препаратам [4].

Среди терапевтических мишеней сигнальный механизм митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) заслуживает более пристального внимания, так как этот путь активируется в большинстве случаев меланомы кожи [5]. Мутагенная активация MAP-киназного пути наблюдается более чем в 90% случаев меланомы, и наиболее часто активация происходит через мутации генов NRAS или BRAF [5, 6]. Мутация гена BRAF ведет к стабильной активации сигнального механизма MAPK и также выявляется в доброкачественных меланоцитарных образованиях (невусах), что доказывает роль BRAF в качестве активатора клеточной пролиферации, но не злокачественной трансформации [7]. Поэтому полный онкогенный потенциал гена BRAF реализуется только при условии наличия или, наоборот, отсутствия других генетических нарушений. Более чем в 70% меланом наблюдается данная мутация [8], при этом меланомы и доброкачественные невусы наиболее часто имеют мутацию данного гена в позиции 600: смена валина на глутамин (BRAF V600E) [8].

Хотя BRAF кажется наиболее очевидной мишенью для лечения меланомы, большинство онкогенных эффектов опосредованы через киназу MEK (MAP-киназа, или ER-киназа, митогенактивированная протеинкиназа, или внеклеточная протеинкиназа, регулирующая передачу сигналов), эффекторную протеинкиназу MAPK сигнального механизма. Препараты, содержащие ингибиторы MEK, уже проходят доклинические и клинические испытания. Повышение концентрации специфического ингибитора MEK, UO126, снижают рост клеток меланомы разных клеточных линий. Недавние исследования показали, что BRAF-статус ассоциируется с селективной терапией ингибиторами MEK, то есть чувствительность к лечению ингибитором MEK коррелирует с BRAF-статусом, а клеточные линии, в которых ингибирование MEK было неэффективно и не происходило снижения роста, имели дикий тип гена BRAF и N-Ras [9].

Наиболее эффективным признано сочетанное применение нескольких терапевтических агентов, действующих на разные патогенетические мишени. Перспективен выбор персонифицированного лечения злокачественных новообразований. В отношении меланомы этот подход можно осуществить путем генетического скрининга пациентов для выявления мутации гена BRAF V600E, приводящей к неконтролируемой пролиферации клеток меланомы. И в дальнейшем — применение у пациентов, имеющих данную мутацию, блокаторов сигнального каскада MAPK в сочетании с модуляторами клеточной пролиферации, воздействующими на другие белки-регуляторы клеточной пролиферации.

Таким образом, определение BRAF-статуса у пациентов с меланомой кожи является важным этапом скрининга пациентов с меланомой кожи для выбора последующей терапии. Целью настоящей работы было определение мутации BRAF V600E у жителей Красноярского края, больных меланомой кожи, а также выявление связи между ее наличием и особенностями клинико-патологических вариантов меланомы.

Материал и методы

Образцы тканей. Гистологические срезы меланомы кожи были получены из архива КГУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро». Для выделения ДНК использовали биопсийный материал, полученный от 27 пациентов с верифицированным патологоанатомическим диагнозом меланомы кожи. Процедура проводилась согласно стандартной методике с использованием комплекта реагентов ДНК-сорб (AmpliSens, ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Выделенные образцы ДНК хранились при температуре -20 °С.

ПДРФ-анализ. Для выявления мутации использовался метод определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ, RFLP-restriction fragment length polymorphism), описанный T. Nagasaka и соавт. [10]. Праймеры Mt-F, Wt-R и Mt-R (ООО «Сибэнзим», Новосибирск) были созданы для представления сайта рестрикции BtsI (New England BioLabs, Ipswich, MA) в диком аллеле для анализа 600 кодона гена BRAF. Амплификация проводилась на амплификаторе BIS Termocycler в объеме 25 мкл, содержащем ПЦР-буфер, 1,5 ммоль/л $MgCl_2$ (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора), 0,2 мкмоль/л каждого праймера Mt-F и Wt-R, 0,1 ммоль/л dNTPs (5x dNTPs mix, ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора), 0,625 ед. TaqF полимеразы (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) и 50 нг выделенной ДНК. Условия ПЦР были следующими: 95 °С — 11 мин. и 30 циклов: 95 °С — 30 с., 58 °С — 30 с., 72 °С — 30 с. и 5 мин при 72 °С. Полученные ампликоны переосаждались по стандартной методике и подвергались рестрикции с помощью рестриктазы BtsI при 55 °С в течение 6 ч. Далее проводился второй этап анализа со второй парой праймеров Mt-F и Mt-R, в тех же условиях. После амплификации продукты второго этапа ПЦР переосаждались и подвергались рестрикции в тех же условиях. В случае присутствия мутации гена BRAF в 600 кодоне ПЦР-продукты размером 130 нуклеотидных пар (н.п.) разрезались на фрагменты размером 112 и 18 н.п. В случае отсутствия данной мутации получали продукты рестрикции размером 78, 34 и 18 н.п.

Статистический анализ. Для обработки полученных данных использовали пакет программ Statistica 6.0.

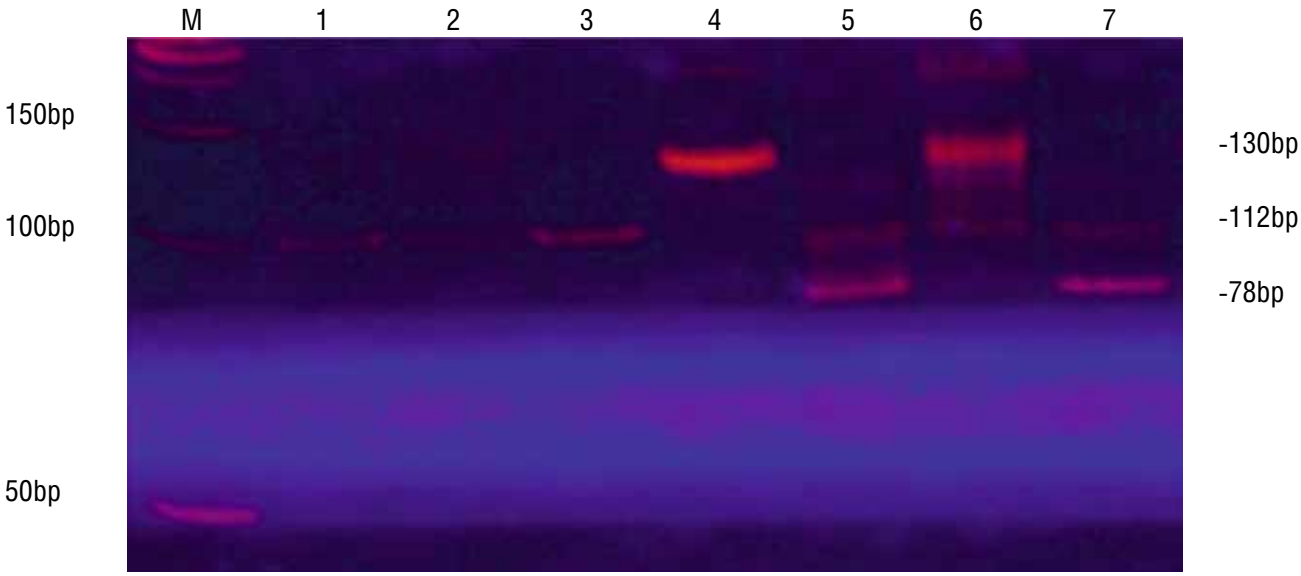


Рис. ПДРФ-анализ мутации BRAF V600E.
M — маркер молекулярной массы; 1, 2, 3 — фрагменты ДНК после рестрикции, 112bp (свидетельствующие о гомозиготном генотипе); 4, 6 — фрагменты ДНК 130bp (определяется у гомозиготных и гетерозиготных носителей мутантного аллеля); 5, 7 — фрагменты ДНК 78bp, определяемые у гетерозигот по BRAF-мутации

ТАБЛИЦА **Ассоциация между клинико-патоморфологическими особенностями и BRAF V600E статусом у больных меланомой кожи**

	BRAF-mt, гетерозиготы (n=13)		BRAF-mt, гомозиготы (n=13)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы				
>50	7	53,75	7	53,75
<50	6	46,25	6	46,25
Пол				
Женщины	8	61,75	7	53,75
Мужчины	5	38,25	6	46,25
Локализация				
Верхние конечности	5	38,75	3	23,25
Нижние конечности	2	15	1	7,5
Акральная	1	7,5	0	0
Лицо, шея	5	38,75	8	61,75
Туловище	0	0	1	7,5
Уровень инвазии по Кларку				
II	6	46,25	5	38,75
III	5	38,75	5	38,75
IV	2	15	2	15
V	0	0	1	7,5
Клинические варианты				
Поверхностно-рапространяющаяся меланома	11	85	11	85
Узловая	1	7,5	1	7,5
Лентиго-меланома	1	7,5	1	7,5

Результаты

При определении BRAF-статуса методом ПДРФ-анализа мутация была выявлена у 26 (96%) из 27 обследованных пациентов. Из них 13 (48%) пациентов были гетерозиготными и 13 (48%) гомозиготными носителями мутантного аллеля (см. рисунок). Поскольку данная мутация является активирующей, даже в случае гетерозиготного генотипа происходит активация сигнального каскада MAPK, что приводит к неограниченной пролиферации меланоцитов.

В единственном случае (4%) не была выявлена данная мутация. У больного 63 лет с акральной меланомой (в области ногтевого ложа) гистологически был установлен диагноз поверхностно-распространяющейся меланомы, III уровень инвазии по Кларку. Известно, что акральная меланома характеризуется достаточно низкой частотой выявления данной мутации, что согласуется с данным наблюдением, однако во втором случае акральной меланомы в обследованной выборке эта же мутация присутствовала (см. таблицу).

Также были проанализированы клинические данные в соответствии с BRAF-статусом больных. Образцы, полученные от пациентов, разделили на две группы меланом кожи, имеющих BRAF мутацию (BRAF-mt): гетерозиготные и гомозиготные. Анализ возрастных категорий, распределения по полу, гистологическим вариантам и уровню инвазии по Кларку не выявил значимых различий между двумя вышеуказанными группами, во всех группах сравнения $p > 0,05$ (см таблицу). Таким образом, отсутствие значимых различий между группами сравнения говорит об универсальности мутации BRAF V600E, т. е. активация каскадного пути MAPK происходит вне зависимости от пола и в любом возрасте.

Выводы

Полученные результаты ПДРФ–анализа, проведенного для выявления мутации BRAF V600E на материале 27 биоптатов меланомы кожи, выбранных случайным образом, говорят о наличии BRAF-позитивных меланом у жителей Красноярского края в подавляющем большинстве случаев. Кроме того, отсутствие значимых различий между группами сравнения гетерозиготных и гомозиготных носителей мутации BRAF V600E говорит об ее универсальности, т.е. в случае ее присутствия мутагенез не обусловлен ни полом, ни возрастом, ни клинико-патологическими особенностями опухоли. Полученные результаты демонстрируют роль активации MAPK-киназного каскада в патогенезе развития различных клинических вариантов меланомы кожи, а также необходимость дальнейшего изучения данного сигнального пути с целью идентификации новых молекулярных мишеней для специфической терапии и преодоления химиорезистентности меланомы кожи.

Настоящая работа проведена при финансовой поддержке КГАУ «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности», Дополнительное соглашение № 07/10 от 30.09.2010 г. к Соглашению № 11 от 12.08.2009 г.

Литература

1. Losina E., Walensky R.P., Geller A. et al. Visual Screening for Malignant Melanoma.A Cost-effectiveness Analysis. Arch Dermatol 2007; 143: 21—28.
2. Merabishvili V.M. Malignant Melanoma-up-to-date tendencies (the morbidity, the mortality, the diagnostics). Oncological issues 2006; 3: 275—87.
3. Пак Д.Д., Белова Е.А., Лазутина Т.Н. Исследование сторожевых лимфатических узлов у больных с меланомой кожи. Росс. онкол. журн. 2008; 4: 22—28.
4. Garbe C., Eigentler T.K. Diagnosis and treatment of cutaneous melanoma: state of the art 2006. Melanoma Research 2007; 17: 117—27.
5. Atkins M.B., Elder D.E., Essner R., et al. Innovations and challenges in melanoma: summary statement from the first Cambridge conference. Clinical Cancer Research 2006; 12: 2291—6s.
6. Hingorani S.R., Jacobetz M.A., Robertson G.P. et al. Suppression of BRAF (V599E) in human melanoma abrogates transformation. Cancer Research 2003; 63: 5198—202.
7. Satyamoorthy K., Li G., Gerrero M.R., et al. Constitutive mitogen-activated protein kinase activation in melanoma is mediated by both BRAF mutations and autocrine growth factor stimulation. Cancer Research 2003; 63: 756—9.
8. Veenman L., Papadopoulos V., Gavish M. Channel-Like Functions of 18-kDa Translocator Protein (TSPO): Reguation of Apoptosis and steroidogenesis as Part of the Host-Defense Response. Current Pharmacology Design 2007; 13; 2385—2405.
9. Nagasaka T., Sasamoro H., Notohara K., et al. Colorectal Cancer with Mutation in BRAF, KRAS, and Wild-Type with respect to Both Oncogenes Showing Different Patterns of DNA Methylation. J Clin Oncol 2004; 22: 4584.
10. Solit D.B., Garraway L.A., Pratilas C.A., et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. Nature 2006; 439: 358—62.

Анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациенток с неосложненными и осложненными формами урогенитальной хламидийной инфекции

К.И. Плахова, М.Р. Рахматулина, Н.В. Фриго, С.В. Ротанов, И.А. Волков, Р.Ф. Хайрулин

Analysis of the results of clinical and laboratory examination of female patients with non-complicated and complicated forms of the urogenital chlamydia infection

K.I. PLAKHOVA, M.R. RAKHMATULLINA, N.V. FRIGO, S.V. ROTANOV, I.A. VOLKOV, R.F. KHAIRULIN

об авторах:

К.И. Плахова — к.м.н., старший научный сотрудник отдела ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
М.Р. Рахматулина — д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделом ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
Н.В. Фриго — д.м.н., главный научный сотрудник, зав. отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
Р.Ф. Хайруллин — к.х.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
И. А. Волков — к.б.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Приведена подробная клинико-лабораторная характеристика пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта, органов малого таза и пациенток с вторичным бесплодием (хламидийная инфекция в анамнезе). Представлены результаты пилотного исследования по определению в образцах плазмы крови и цервикального секрета содержания медиаторов клеточного обмена (цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IFN-γ) и исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих цитокины.

Ключевые слова: **воспалительные заболевания органов малого таза, вторичное бесплодие, гены, полиморфизмы, хламидийная инфекция, цитокины.**

The authors provide a detailed clinical and laboratory description of female patients with the Chlamydia infection of the lower urogenital tract and small pelvis organs as well as patients with secondary infertility (Chlamydia infection in the anamnesis). The authors also present the results of a pilot study aimed at determining the content of cellular metabolism mediators (cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and IFN-alpha) in blood and cervical secret samples as well as a study of single-nucleotide polymorphisms of cytokine encoding genes.

Key words: **inflammatory diseases of small pelvis organs, secondary infertility, genes, polymorphisms, Chlamydia infection, cytokines.**

Урогенитальная хламидийная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в мире. Только в странах Европы за 1990—2009 гг. было выявлено около 3 млн случаев хламидийной инфекции, из них в 2009 г. — 344 тыс. новых случаев заболевания, что составило 185 случаев в расчете на 100 тысяч населения, при этом 88% вновь выявленных случаев пришлось на четыре страны — Данию, Норвегию, Швецию, Великобританию. В Российской Федера-

© К.И. Плахова и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: plahova_xenia@mail.ru

ции в последние годы заболеваемость урогенитальной хламидийной инфекцией вышла на первое место среди всех бактериальных ИППП и составила в 2010 г. 70,1 на 100 000 населения. На сегодняшний день в России урогенитальный хламидиоз является второй по распространенности ИППП после трихомоноза [1—3].

Хламидийная инфекция у женщин может являться причиной развития цервицитов, уретритов, проктитов и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Основные клинические проявления заболевания не являются патогномоничными и включают в себя патологические выделения из половых путей, посткоитальные кровотечения, рыхлость и отечность слизистой оболочки шейки матки, межменструальные кровяные выделения, дизурические явления. При этом бессимптомное течение урогенитального хламидиоза наблюдается у 70—80% женщин. Согласно результатам современных исследований хламидийная инфекция выявляется у 29—32% женщин, не имеющих патологических выделений из цервикального канала, у 80—84% — со слизисто-гнойными выделениями, у 79—87% — с наличием гипертрофической эрозии шейки матки. Длительно протекающая хламидийная инфекция способна приводить к таким осложнениям со стороны репродуктивной системы, как эндометрит, сальпингоофорит, эктопическая беременность, непроходимость маточных труб, синдром хронической тазовой боли [4, 5]. При отсутствии лечения примерно у 10% женщин, инфицированных *C. trachomatis,* развиваются ВЗОМТ, при этом каждый новый эпизод заболевания увеличивает вероятность развития вторичного бесплодия в несколько раз [6].

Развитие осложнений урогенитального хламидиоза, приводящих к нарушению репродуктивной функции, может быть связано с генетически детерминированными факторами, зависящими от организма человека. В современной научной литературе имеется большое количество публикаций, свидетельствующих о наличии ассоциаций между полиморфизмами в регуляторных областях генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины, а также определенными аллелями генов молекул главного комплекса гистосовместимости человека и предрасположенностью к осложнениям клинического течения различных заболеваний [7—10].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-анамнестических данных пациенток с неосложненными и осложненными формами хламидийной инфекции и женщин с вторичным бесплодием, ассоциированным с урогенитальной хламидийной инфекцией, а также проведение пилотных исследований по определению полиморфизмов генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины.

Материал и методы

По результатам обследования женщин, обратившихся в Консультативно-диагностический центр ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России в период 2010—2011 гг., были отобраны 80 пациенток в возрасте от 20 до 40 лет. Выделены 4 группы исследования: 1-я группа — 20 женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполового тракта; 2-я группа — 20 женщин с хламидийной инфекцией органов малого таза (сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит); 3-я группа — 20 женщин с вторичным бесплодием, ассоциированным с урогенитальной хламидийной инфекцией; 4-я группа — 20 клинически здоровых женщин (группа контроля).

Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное обследование, включающее: сбор анамнестических данных, физикальное, в том числе гинекологическое, обследование, лабораторные исследования (бактериоскопическое исследование, культуральное исследование для идентификации *N. gonorrhoeae, T. vaginalis, U. urealyticum, M. hominis*; исследование методом полимеразной цепной реакции — ПЦР для идентификации *C. trachomatis, M. genitalium*, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса папилломы человека; иммуноферменный анализ — ИФА для исключения сифилитической инфекции, ВИЧ-инфекции, гепатитов B, C) и инструментальное обследование (ультразвуковое исследование — УЗИ органов малого таза).

Для исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов — интерлейкина-6 (IL-6), интерферона-γ (IFN-γ), IL-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF-β) выделяли геномную ДНК из образцов цельной крови пациенток с использованием коммерческого набора реагентов Diatom™ DNA Prep 100, затем проводили мультиплексную реакцию SNaPshot.

Для определения концентрации цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IFN-γ) в образцах плазмы крови и цервикальной слизи, полученных от пациенток, использовали метод твердофазного ИФА и метод xMAP (иммуносорбция цитокинов на микросферах с последующей флюоресцентной детекцией на проточном флюориметре). Использовали анализатор BioPlex 200 («BioRad», США — Франция), позволяющий определять концентрации цитокинов на основании калибровочной кривой, построение которой происходит автоматически после измерения прибором концентраций соответствующих биомаркеров в серии разведений стандартов.

Результаты

Средний возраст пациенток 1-й группы составил 25,7 года, 2-й группы — 29,4 года, 3-й группы — 33,6 года, 4-й группы — 27,4 года.

Основной причиной для обращения за медицинской помощью у пациенток 1-й группы явилось прове-

дение профилактического обследования на ИППП — 9 (45%) пациенток. Для обследования в связи с наличием жалоб со стороны урогенитального тракта обратились 7 (35%) пациенток 1-й группы, для обследования в связи с выявлением урогенитального хламидиоза у полового партнера — 4 (20%) пациентки.

Все пациентки 2-й группы явились для обследования в связи с наличием жалоб со стороны урогенитального тракта, при этом 2 (10%) из них свидетельствовали о наличии урогенитального хламидиоза у полового партнера.

Большинство пациенток 3-й группы (65%) обратились для обследования на ИППП по направлению гинеколога в связи с планируемыми инвазивными гинекологическими манипуляциями: лапароскопическими исследованиями, процедурами, необходимыми для проведения ЭКО и других репродуктивных технологий; самостоятельно для профилактического обследования на ИППП обратились 7 (35%) пациенток группы.

Все пациентки 4-й группы обратились для проведения профилактического обследования.

Основными субъективными проявлениями заболевания у пациенток 1-й группы были патологические выделения из половых путей — у 7 (35%) пациенток и неприятный запах вагинальных выделений — у 3 (15%). Длительность заболевания составила от 2—3 дней до 1 мес.

Пациентки 2-й группы предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей — 20 (100%), неприятный запах вагинальных выделений — 9 (45%), периодически возникающие боли внизу живота — 11 (55%). Длительность заболевания у пациенток 2-й группы составила от 2—3 нед. до 6 мес.

Ни одна из пациенток 3-й и 4-й группы не предъявляла жалоб на симптомы со стороны урогенитального тракта.

При анализе данных гинекологического анамнеза установлено, что гинекологические заболевания (эрозия шейки матки, миома матки, одно- или двусторонний сальпингоофорит, апоплексия яичника, дисфункция яичников) регистрировались у 12 (60%) пациенток 1-й группы и 14 (70%) пациенток 2-й группы. Всем пациенткам 3-й группы ранее был установлен диагноз «вторичное бесплодие», длительность заболевания составила от 1 года до 9 лет. Также у 7 (35%) пациенток 3-й группы в анамнезе регистрировались заболевания слизистой оболочки шейки матки, у 8 (40%) пациенток — одно- или двусторонний сальпингоофорит.

Средний возраст сексуального дебюта у обследованных пациенток составил от 17,25 до 19,7 года. О регулярных половых контактах в течение последнего года сообщили 14 (70%) пациенток 1-й группы, 12 (60%) женщин 2-й группы, 20 (100%) — 3-й группы и 17 (85%) — 4-й группы.

За период после начала половой жизни пациентки 1-й группы имели от 1 до 20 половых партнеров, при этом 9 (45%) опрошенных сообщили о половых контактах с 3 партнерами в течение сексуальной практики. Пациентки 2-й группы имели от 1 до 15 половых партнеров за время сексуальной практики, 7 (35%) из них свидетельствовали о половых контактах с 5 партнерами. Среди пациенток 3-й и 4-й групп 80 и 40% опрошенных соответственно сообщили о половых контактах с 3 партнерами за время ведения половой жизни. На момент обследования 19 (95%) пациенток 1-й группы и все пациентки 2-й, 3-й и 4-й групп имели половые контакты с одним половым партнером.

О ранее перенесенных ИППП сообщили 6 (30%) пациенток 1-й группы, 14 (70%) — 2-й группы, 8 (40%) — 4-й группы. У 20 (100%) пациенток 3-й группы в анамнезе выявлялась хламидийная инфекция, при этом давность перенесенного заболевания составляла от 3 до 10 лет.

При физикальном обследовании пациенток 1-й группы объективные клинические симптомы уретрита (гиперемия наружного отверстия уретры) наблюдались у 1 (5%) пациентки. В заднем своде влагалища у 11 (55%) больных отмечались умеренные или скудные прозрачные выделения слизистого характера, без запаха; у 6 (30%) — сливкообразные белые выделения, у 3 (15%) — слизисто-гнойные выделения. Умеренная гиперемия слизистой оболочки шейки матки отмечалась у 2 (10%) пациенток, наличие эктопии шейки матки у 8 (40%). Выделения из цервикального канала носили слизистый характер у 17 (85%) пациенток, слизисто-гнойный — у 3 (15%). При бимануальном исследовании патологии не выявлено ни у одной из пациенток 1-й группы.

При оценке локального статуса у пациенток 2-й группы патологические выделения в заднем своде влагалища были зарегистрированы в большинстве случаев: у 14 (70%) пациенток они носили слизисто-гнойный характер, у 3 (15%) — сливкообразные вагинальные выделения. Умеренная гиперемия слизистой оболочки шейки матки отмечалась у 2 (10%) пациенток, наличие эктопии шейки матки — у 13 (65%). Выделения из цервикального канала носили слизистый характер у 7 (35%) пациенток, слизисто-гнойный — у 5 (25%).

При бимануальном исследовании у 18 (90%) пациенток 2-й группы отмечалась болезненность при тракциях за шейку матки. Пальпация в области проекции маточных труб и яичников сопровождалась болезненностью у 15 (75%) пациенток. Увеличение размеров яичников и маточных труб было зарегистрировано у 14 (70%) обследованных.

Результаты клинического обследования пациенток 3-й и 4-й групп не выявили отклонений от нормальных показателей.

Всем пациенткам было проведено лабораторное исследование клинического материала, полученного из уретры, влагалища и цервикального канала.

По результатам лабораторного обследования у всех пациенток 1-й и 2-й групп методом ПЦР была идентифицирована *C. trachomatis*. При микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по Граму, у 7 (35%) пациенток 1-й группы и у 19 (95%) пациенток 2-й группы был выявлен лейкоцитоз в мазках из цервикального канала (от 25 до 60 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения). Также у 8 (40%) пациенток 1-й группы и у 14 (70%) пациенток 2-й группы отмечалось увеличение количества эпителиальных клеток и слизи, которое чаще носило умеренный — у 6 (30%) и у 13 (92,9%) соответственно или обильный — у 2 (10%) и у 1 (7%) соответственно характер.

По результатам ультразвукового исследования у всех пациенток 2-й группы были выявлены признаки воспалительных заболеваний органов малого таза. У 7 (35%) пациенток отмечалось увеличение размеров матки, у 3 (15%) — изменение структуры и толщины миометрия. У 16 (80%) пациенток при УЗИ было выявлено увеличение размеров яичников и маточных труб, у 15 (75%) отмечалась нечеткость границ яичников и маточных труб, у 11 (55%) — снижение эхогенности матки и/или яичников и маточных труб, у 2 (10%) — наличие жидкости в малом тазу.

По результатам УЗИ органов малого таза у обследованных пациенток 1, 3 и 4-й групп патологических изменений, свидетельствующих о наличии воспалительного процесса, выявлено не было, данные ультразвуковой картины соответствовали репродуктивному возрасту.

Результаты пилотных исследований по определению в биообразцах цитокинов

Для определения содержания цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IFN-γ в биологическом материале были отобраны образцы плазмы крови (n = 27) и цервикального секрета (n = 4). Исследовали 13 образцов плазмы крови и 4 образца цервикального секрета женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта, а также 2 образца плазмы крови женщин с хламидийной инфекцией органов малого таза, 7 — женщин с вторичным бесплодием и 4 — клинически здоровых женщин.

Исследования проводили:

- методом твердофазного ИФА с использованием аппарата для автоматического промывания иммунологических планшетов марки PW40 производства фирмы «Bio-Rad» (США) и фотометра для ИФА марки «Multickan Ascent» фирмы «Thermo Labsistems» (Финляндия) и наборами реагентов промышленного производства фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия);
- методом xMAP на анализаторе BioPlex 200 согласно инструкции производителя («BioRad», США-Франция). Определение концентрации цитокинов осуществлялось на основании калибровочной кривой, построение которой происходило автоматически после измерения прибором концентраций соответствующих биомаркеров в серии разведений стандартов (производство «BioRad», США-Франция).

В результате проведенных исследований цитокины вышеозначенных групп были определены в плазме крови 18—60% женщин (в зависимости от вида цитокина и принадлежности пациенток к той или иной группе) (табл. 1).

Содержание цитокинов в плазме крови определяли методами ИФА и xMAP; установлено, что по аналитической чувствительности и воспроизводимости методы сопоставимы. Уровень цитокинов в плазме крови при определении методом ИФА колебался от 0 до 35 пг/мл, при определении методом xMAP — от 0 до 76 пг/мл. В группе клинически здоровых женщин уровень цитокинов плазмы крови не определялся, так как был ниже аналитической чувствительности методов.

Содержание цитокинов в цервикальном секрете определяли методом xMAP. Содержание IL-2 составило 2—4 пг/мл, IL-6 — 12—16 пг/мл, IL-8 — 16—20 пг/мл, IFN-γ — 22—46 пг/мл. Уровень IL-4 и IL-10 не определялся. При выявлении цитокинов в образцах цервикального секрета женщин с урогенитальным хламидиозом методом ИФА уровень цитокинов не определялся (был ниже аналитической чувствительности метода).

Ввиду небольшого количества исследованных образцов сравнительный анализ уровня выявленных

ТАБЛИЦА 1 **Содержание (в пг/мл) цитокинов в плазме крови обследованных женщин**

Цитокин	Метод xMAP	Метод ИФА
IL-2	0—18,7	0—18,7
IL-4	0—4,7	0—2,3
IL-6	0—8,7	0—30,5
IL-8	0—4,6	0—35,0
IL-10	0—1,8	0—3,0
IFN-γ	0—76,1	0—13,1

цитокинов в зависимости от принадлежности обследованных к той или иной группе не проводился.

Результаты проведения пилотных исследований по изучению полиморфизмов генов цитокинов

Для пилотного исследования полиморфизмов генов цитокинов *IL-6*, *IFN-γ*, *IL-10* и *TGF-β* были выбраны образцы крови женщин с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта.

Пилотное исследование нуклеотидных последовательностей отобранных генов проводилось с использованием мультиплексной реакции SNaPshot, включающей анализ меченых SNaPshot праймеров на секвенаторе.

Для изучения полиморфизмов генов *IL-6* (полиморфизм –174 G/C IL-6) , *IFN-γ* (полиморфизм +874 T/A IFN-γ), *IL-10* (полиморфизмы –1082 A/A IL-10; -592 A/C IL-10; -819 T/C IL-10) и *TGF-β (*полиморфизмы T869C TGF-β_1; G915C TGF-β_1) с использованием амплификации и секвенирования участков генов, несущих однонуклеотидные полиморфизмы, были выбраны праймеры:

- для гена *IL-6:* IL6-Fw: 5'-TGTCAAGACATGCCAAAGTGCT-3'; IL6-Rev: 5'-GGCTGATTGGAAACCTTATTAA-3';
- для гена *IFN-γ:* IFNG-Fw: 5'-TATGATTCTGGCTAAGGA-3';
- IFNG-Rev: 5'- CCCCAATGGTACAGGTTTCT-3';
- для гена *IL10:* IL10-Fw: 5'- GTGGGCTAAATATCCT-CAAAGT -3'IL10-Rev: 5'- AGCAACACTCCTCGCCG-CAA-3';
- для гена *TGF-β:* TGF-Fw: 5'- CCAGCTCCATGTC-GATAGTCT-3'TGF-Rev: 5'- CCACACCAGCCCT-GTTCGC-3'.

Амплификация фрагментов всех генов проводилась при одинаковых условиях (табл. 2).

После завершения амплификации фрагментов всех генов осуществлялась постановка реакции SNaPshot, включавшая следующие этапы:

- амплификацию участков выбранных генов, включающих исследуемые однонуклеотидные полиморфизмы;
- постановку реакции SNaPshot со специфическими праймерами, в результате которой праймеры удлинялись на один флюоресцентно меченный нуклеотид;
- анализ меченых SNaPshot праймеров на секвенаторе фирмы «Applied Biosystems» (США).

На завершающем этапе исследования на секвенаторе при помощи программы GeneMapper осуществлялась детекция сигнала, и по длине анализируемых фрагментов (SNaPshot праймеров) и цвету меченых нуклеотидов (дидезоксинуклеотрифосфатов) делали заключение о том, какой нуклеотид находился в соответствующих полиморфных позициях соответствующих генов; при этом зеленый цвет соответствовал аденину (A), черный — цитозину (C), синий — гуанину (G) и красный — тимину (урацилу) T (U) (см. рисунок). Тестовые объекты были проведены через все этапы исследования. В результате были получены данные о структуре полиморфизмов генов цитокинов *IL-6*, *IFN-γ*, *IL-10* и *TGF-β* в двух тестовых объектах, которые позволяют провести сравнение нуклеотидной последовательности генов пациенток с референсной последовательностью изучаемых генов.

Заключение

Согласно результатам проведенного исследования хламидийная инфекция нижних отделов урогенитального тракта в большинстве наблюдений (75%) сопровождалась минимальной клинической симптоматикой, в то время как все пациентки с хламидийной инфекцией органов малого таза предъявляли жалобы на патологические выделения из половых путей и/или на боли или чувство дискомфорта внизу живота.

Тенденция к более выраженным клиническим проявлениям у пациенток с хламидийной инфекцией верхних отделов урогенитального тракта отмечена и при физикальном исследовании. У большинства пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза выявлялись патологические выделения в заднем своде влагалища (85%), в то время как у большинства пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов патологии не обнаружено (55%). При микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по Граму, установлено, что патологический процесс носил выраженный характер у большинства пациенток с хламидийной инфекцией органов малого таза (95%), когда был выявлен лейкоцитоз в мазках из цервикального канала (от 25 до 60 полиморфно-ядерных лейкоцитов

ТАБЛИЦА 2 **Условия амплификации генов при проведении реакции амплификации**

Рекомендованные условия амплификации	Количество циклов амплификации
95 °C — 5 мин.	1 цикл
95 °C — 30 с. 64 °C — 20 с. 72 °C — 30 с.	30 циклов
72 °C — 10 мин.	1 цикл

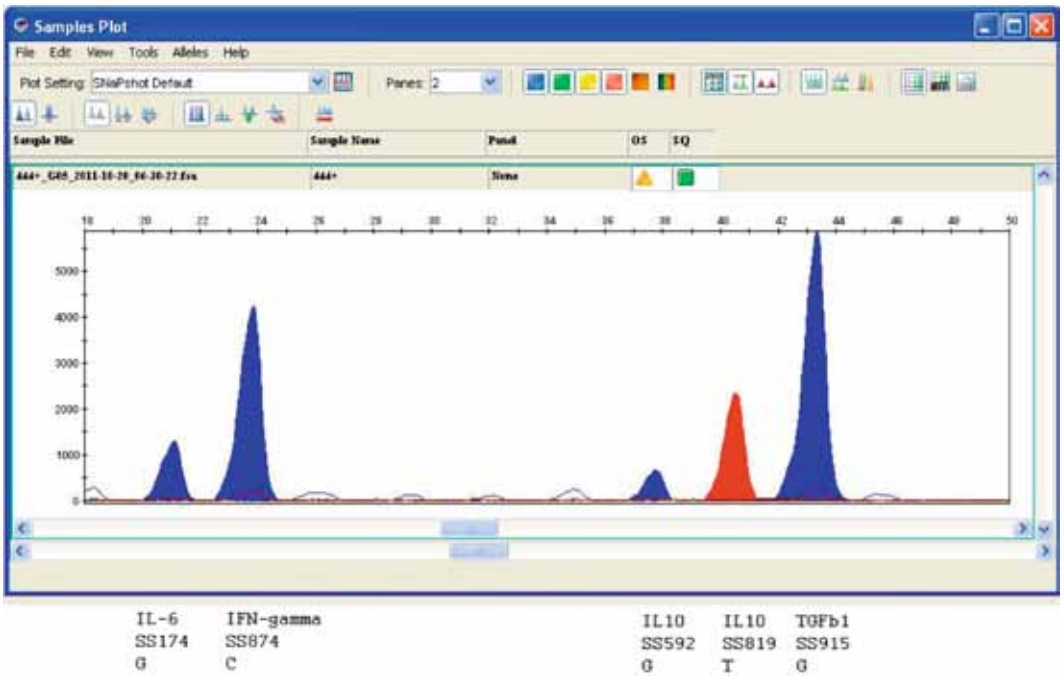


Рис. Результаты SNaPshot реакции, обработанные программой GeneMapper. Цвета пиков соответствуют разным встроившимся нуклеотидам

в поле зрения). В то же время в 65% случаев хламидийная инфекция нижних отделов урогенитального тракта протекала без признаков воспаления по результатам микросокпии мазка, окрашенного по Граму. Гинекологические заболевания в анамнезе отмечались с одинаковой частотой: среди пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта (60%) и органов малого таза (70%). Большинство пациенток (70%) с хламидийной инфекцией органов малого таза сообщили о перенесенной ранее ИППП.

Поиск возможностей своевременного прогнозирования характера течения урогенитальной хламидийной инфекции позволит избежать развития осложнений со стороны репродуктивной системы человека. По итогам проведенных пилотных исследований по определению содержания медиаторов клеточного обмена: цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IFN-γ в плазме крови и цервикальном секрете женщин с урогенитальным хламидиозом методами ИФА и xMAP, а также апробации метода определения полиморфизмов генов IL-6, IFN-γ, IL-10 и TGF-β можно сделать вывод о том, что все вышеописанные методики отработаны, воспроизводимы, позволяют достичь необходимого результата и могут быть пригодны для проведения исследований. Пригодность метода ИФА для изучения уровня цитокинов в цервикальном секрете будет окончательно установлена в ходе дальнейших исследований при использовании большего количества образцов биологического материала.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2010; 59 (RR–12): 1—114.
2. European Centre for Disease Prevention and Control.Sexually transmitted infections in Europe, 1990—2009. Stockholm: ECDC; 2011.
3. WHO. Infections with a predominantly sexual mode of transmission, Certain Infectious and Parasitic Diseases, International Classification of Diseases, 10 revision, 2007. Availabe at: http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/.
4. Анри-Сюше Ж. Хламидиозы в гинекологии. Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. М: 1990; 16—30.
5. Канищева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение. Вестн. дерматол. и венерол. 2002; 4: 16—23.
6. Moss T.R., Darougar R. (2001): Human genital infections with C. trachomatis.
7. Öhman H., Triitinen A., Halttunen M., et al. IL-10 polymorphism and cell-mediated immune response to Chlamydia trachomatis. Genes and Immunity. 2006; 7: 243—249.
8. Rasouli M., Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis. Cytokine 2007; 38: 49—53.
9. Mei B., Luo Q., Du K. et al., Association of MICA gene polymorphisms with Chlamydia trachomatis infection and related tubal pathology in infertile woman. Hum Reprog 2009; 24912: 3090—5.
10. Sziller I., Babula O., Ujházy A. et al. Chlamydia trachomatis infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. Hum Reprod 2007; 22 (7): 1861—5.

Методология исследования молекулярных маркеров индивидуального генетического риска развития осложнений урогенитальной хламидийной инфекции

К.И. Плахова, И.А. Волков, Р.Ф. Хайруллин, С.В. Ротанов, Д.В. Попов, М.Р. Рахматулина, Н.В. Фриго

Study methods for forecasting the risk of development of reproductive function disorders associated with the urogenital chlamydial infection

K.I. PLAKHOVA, I.A. VOLKOV, R.F. KHAIRULIN, S.V. ROTANOV, D.V. POPOV, M.R. RAKHMATULLINA, N.V. FRIGO

об авторах:

К.И. Плахова — к.м.н., старший научный сотрудник отдела ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
Р.Ф. Хайруллин — к.х.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
И.А. Волков — к.б.н., научный сотрудник, отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
М.Р. Рахматулина — д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. отделом ИППП ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва
Н.В. Фриго — д.м.н., главный научный сотрудник, зав. отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Представлены результаты первых четырех этапов научно-исследовательской работы, выполняемой в рамках Государственного контракта № 02.740.11.0774: «Разработка технологии молекулярной диагностики индивидуального генетического риска развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека».

Ключевые слова: **урогенитальная хламидийная инфекция, цитокины, гены TNF-α, IL10, TGF-β, MBL2, IFN-γ, IL-6, полиморфизмы, праймеры.**

The authors present the results of the first four stages of research conducted under Government Contract No. 02.740.11.0774: Development of a Technology for Molecular Diagnostics of the Individual Genetic Risk of Development of Reproductive Function Disorders Associated with Human Urogenital Chlamydial Infection.

Key words: **urogenital chlamydial infection, cytokines, TNF-α, IL10, TGF-β, MBL2, IFN-γ, IL-6, polymorphisms, primers.**

Оценка распространенности бесплодия среди населения земного шара в настоящее время неточна. Считается, что от 8 до 15% супружеских пар в течение репродуктивного периода сталкиваются с данной проблемой; при расчете на общую популяцию это означает, что в мире насчитывается более 100 млн таких супружеских пар. Под бесплодием понимают отсутствие беременности у женщин из супружеских пар при регулярной половой жизни половых партнеров в течение 12 мес. [1].

© К.И. Плахова и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: plahova_xenia@mail.ru

Одной их ведущих причин бесплодного брака являются воспалительные заболевания половых органов, которые составляют основную патологию гениталий у женщин (38,2%) и мужчин (43,3%) с бесплодием и в 2/3 случаев диагностируются у обоих супругов [2]. В структуре бесплодного брака 50—60% составляет женское бесплодие [1].

У женщин воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой различные комбинации нозологических форм, характеризующих поражения верхних отделов репродуктивной системы женщин. ВЗОМТ широко распространены во всем мире и наносят обществу значительный экономический и демографический урон. По разным данным, до 60% случаев ВЗОМТ вызваны возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [3, 4]. Основное значение в инициировании ВЗОМТ имеют хламидийная и гонококковая инфекции, возбудители которых поражают слизистую оболочку цервикального канала, что приводит к снижению ее барьерной функции и возникновению восходящего процесса верхних отделов половой системы. Осложнения в результате инфицирования *C. trachomatis* могут наблюдаться в 30—50% случаев как у мужчин, так и у женщин [5].

Распространенность урогенитальной хламидийной инфекции среди населения разных стран мира остается высокой. По оценке ВОЗ, заболеваемость урогенитальным хламидиозом занимает второе место после трихомонадной инфекции среди ИППП. В мире ежегодно наблюдается более 90 млн новых случаев инфицирования *C. trachomatis*, из них 4 млн приходится на США и около 5,5 млн — на Европу [6].

Расходы национальных систем здравоохранения на лечение последствий, вызываемых урогенитальной хламидийной инфекцией, весьма существенны. Экономический ущерб составляет десятки миллионов долларов. Исследования экономической эффективности мероприятий по обследованию и лечению больных урогенитальной хламидийной инфекцией в развитых странах показали, что наилучшей стратегией в данном случае являются ранняя диагностика и лечение неосложненной инфекции [7].

Сегодня считается общепризнанным наличие взаимосвязи перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции и развития нарушений репродуктивной функции у человека, вплоть до наступления бесплодия. В основе развития этих нарушений лежит как прямое повреждающее действие *C.trachomatis* на органы репродуктивной системы, так и опосредованное — через сложные иммунные механизмы, связанные с распознаванием, презентацией антигенов, дифференцировкой Т-лимфоцитов, продукцией белка теплового шока, функционированием системы цитокинов [6].

Большое внимание в последние годы уделяется изучению роли генетических факторов организма человека в развитии предрасположенности к заболеваниям и вариантам их клинического течения, а также терапевтического ответа на проводимое лечение. Это в наибольшей степени касается изучения иммунорегуляторных генов, которые кодируют цитокины — медиаторы иммунного ответа и межклеточного взаимодействия. Рядом авторов [7—9] отмечаются наличие взаимосвязи полиморфизма генов, кодирующих цитокины, и развития серьезных осложнений, приводящих к нарушению репродуктивной функции человека вследствие перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции. Однако точная роль полиморфизмов этих генов в развитии бесплодия остается до конца невыясненной; до сих пор полностью не определен спектр цитокинов и кодирующих их генов, оказывающих значимое влияние на характер воспаления и/или на возможность развития серьезных осложнений, приводящих к нарушению репродуктивной функции. Таким образом, с позиций молекулярной генетики проблема установления возможной взаимосвязи перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции и развития нарушений репродуктивной функции в настоящее время является малоизученной.

В связи с несомненной актуальностью данного научного направления в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России в рамках гранта Министерства науки и образования в настоящее время проводятся исследования по теме НИР: «Разработка технологии молекулярной диагностики индивидуального генетического риска развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека» (Государственный контракт № 02.740.11.0774 от 20.04.2010 г.).

Цель настоящей работы — разработка метода молекулярной диагностики генетического риска развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека, на основе изучения молекулярных маркеров в биологических образцах, полученных от больных урогенитальной хламидийной инфекцией.

Проведение исследования включает 6 основных этапов:

I этап — проведение аналитической работы по отбору генов, ассоциированных с риском развития нарушений репродуктивной функции, связанных с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека (этап включает анализ научной литературы по теме исследований, выполнение патентных исследований, отбор генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития нарушений репродуктивной функции, связанных с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека, подбор праймеров для проведения молекулярно-генетических исследований).

II этап — формирование групп пациентов для изучения риска нарушений репродуктивной функции человека, связанных с урогенитальной хламидийной

инфекцией; опробование на биологическом материале метода выделения ДНК и белков из биообразцов (этап предусматривает разработку критериев включения и исключения пациентов для исследования, разработку индивидуальной медицинской карты пациентов, паспорта биообразца и протокола исследований, состоящего из клинического и экспериментального разделов).

III этап — подбор и испытание методов экспериментальных исследований (этап включает разработку дизайна исследования полиморфизмов отобранных генов и экспрессии белков, кодируемых отобранными генами, в биологическом материале, полученном от пациентов; разработку структуры информационной базы данных пациентов).

IV этап — отбор и обследование пациентов с нарушениями репродуктивной функции вследствие перенесенной урогенитальной хламидийной инфекции и здоровых лиц, и формирование банка биообразцов.

V этап — проведение экспериментальных исследований биообразцов пациентов с целью определения индивидуального генетического риска развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека (этап включает изучение полиморфизмов отобранных генов и экспрессии белков, кодируемых отобранными генами, в биологическом материале, полученном от пациентов; формирование информационной базы данных пациентов, разработку технологии (метода) молекулярной диагностики для определения индивидуального генетического риска нарушения репродуктивной функции человека, ассоциированного с урогенитальной хламидийной инфекцией).

VI этап — разработка технологии (метода) молекулярной диагностики для определения индивидуального генетического риска нарушения репродуктивной функции человека, ассоциированного с урогенитальной хламидийной инфекцией (этап включает проведение статистического анализа ассоциаций между полиморфизмами отобранных генов, уровнем экспрессии белков, кодируемых отобранными генами, и нарушениями репродуктивной функции пациентов; проведение дополнительных патентных исследований; разработку метода молекулярной диагностики генетического риска развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека (заявка на патент); разработку новой медицинской технологии «Тактика ведения пациентов с риском развития вторичного бесплодия, обусловленного урогенитальной хламидийной инфекцией» и технического задания на выполнение опытно-конструкторских работ по разработке изделия медицинского назначения для диагностики генетического риска развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальной хламидийной инфекцией у человека).

К настоящему времени на основании анализа доступной литературы и патентного поиска проведен подбор генов, кодирующих медиаторы иммунной системы — цитокины, полиморфизм которых с наибольшей вероятностью может оказывать влияние на течение урогенитальной хламидийной инфекции.

Всего для проведения исследования отобраны фрагменты 6 генов, кодирующих иммунные белки, которые играют важную роль в патогенезе урогенитальной хламидийной инфекции, развитии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин и развитии нарушений репродуктивной функции, в том числе бесплодия, в ответ на внедрение инфекционных агентов, в частности *C.trachomatis*,: *TNF*-α (позиция 308); *IL-10* (позиции 1082, 819 и 592); *TGF-b,* кодон 25 (позиции 30, 75); *MBL2* (кодон 54), *IFN*-γ (позиция 874) и *IL-6* (позиция 174*)*. Полиморфизмы в данных генах могут ассоциироваться с изменениями функции и уровня экспрессии кодируемых ими белков и предопределять развитие повреждений репродуктивного тракта.

Ген TNF-α (Tumor necrosis factor-α, фактор некроза опухолей альфа)

Белок, кодируемый геном TNF, продуцируется главным образом макрофагами; может также продуцироваться рядом других клеток, включая лимфоциты, фибробласты, клетки жировой и нейронной тканей.

TNF — ключевой провоспалительный цитокин, имеющий широкий спектр биологических функций. Он оказывает иммуномодулирующее действие на многие типы иммунных клеток, служит хемоаттрактантом для нейтрофилов и стимулирует фагоцитоз у макрофагов, а также активирует клетки эндотелия [12].

Полиморфизм в промоторной области гена TNF A (позиция -308G > A) ассоциирован с повышенной продукцией TNF. Повышенная продукция TNF приводит к резко выраженной воспалительной реакции, что может оказывать влияние на течение различных заболеваний. Данный полиморфизм ассоциирован с повышенным риском таких заболеваний, как туберкулез, бронхиальная астма и диабет [13—15].

Поскольку частым следствием хламидийной инфекции является трубная патология, ассоциированная с выраженным воспалением [16], для изучения ассоциации генетических вариантов гена TNF-α с риском нарушений репродуктивной функции был выбран полиморфизм в позиции -308G > A.

Ген *IL-10* (Interleukin 10)

IL-10 продуцируется главным образом моноцитами, Т-хелперами 2-го типа, тучными клетками, а также регуляторными Т-клетками и некоторыми формами активированных лимфоцитов. Этот цитокин играет важную роль в иммунорегуляции. Он подавляет экспрессию цитокинов Т-хелперов 1-го типа, антигенов MHC II класса, а также костимулирующих молекул на поверхности макрофагов.

К настоящему времени охарактеризовано несколько полиморфизмов в гене *IL-10*, которые ассоциированы с клиническими проявлениями. Полиморфизмы *IL-10* 1082 A/G, 819 C/T и 592 C/A ассоциированы друг с другом и часто встречаются одновременно. Эти три полиморфизма формируют гаплотипы: GCC, ACC и ATA. Гаплотип GCC ассоциирован с низкой продукцией *IL-10* [17]. Гаплотип *IL-10*, ассоциированный с его высокой продукцией, повышает риск осложнений при трахоме [18]. Пониженная экспрессия IL-10 приводит к смещению баланса между Т-хелперами 1-го и 2-го типов в сторону первых и соответственно к более выраженному Т-клеточному ответу, который может приводить к повреждениям ткани при воспалении [19]. В связи с этим полиморфизмы 1082 A/G, 819 C/T и 592 C/A в гене *IL-10* были отобраны для изучения возможных ассоциаций урогенитальной хламидийной инфекции с развитием осложнений и риском нарушений репродуктивной функции.

Ген *TGF*-β_1 (transforming growth factor, трансформирующий фактор роста)

TGF-β представляет собой белок, который контролирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, а также многие другие функции во многих клеточных типах. TGF-β играет роль в иммунитете и связан с такими заболеваниями, как рак, сердечные заболевания, диабет и синдром Марфана. Он действует как антипролиферативный фактор для эпителиальных клеток, а также на ранних стадиях канцерогенеза. Кроме того, известно, что TGFβ индуцирует апоптоз через сигнальные пути SMAD и DAXX [20].

TGF-β представляет собой важный регулятор иммунной системы. Он продуцируется Т-регуляторными клетками и приводит к блокированию активации лимфоцитов и фагоцитарной функции у моноцитов. TGF-β также важен для развития Th1-клеток.

Аллель TGF-β_1, содержащий аргинин в кодоне 25, ассоциирован с повышенной продукцией TGF-β. Этот аллель также связан с повышенным риском развития фиброза при трансплантации органов [21]. Поскольку повышенная продукция TGF-β может вследствие своей иммунорегуляторной функции влиять как на особенности течения хламидийной инфекции, так и на поствоспалительные процессы (роль в образовании рубцов, фиброзе), было решено изучить взаимосвязь этого полиморфизма с репродуктивным риском у пациенток с перенесенным хламидиозом.

Ген *MBL2*

Представляется перспективным изучение ассоциации полиморфизмов гена *MBL2*, кодирующего белок MBL, и развития бесплодия у женщин, вызванного урогенитальной хламидийной инфекцией. Белок MBL (*mannose binding lectin; лектин, связывающий маннозу*) является важным фактором врожденного иммунитета [11]. Кроме маннозы и ее полимера маннана, белок MBL способен также связывать некоторые другие углеводы, но с меньшей эффективностью.

Белок MBL принадлежит к классу коллектинов суперсемейства кальций-зависимых (типа С) лектинов, которые являются рецепторами опознавания патогенов в системе врожденного иммунитета. MBL опознает остатки маннозы, включенные в углеводную оболочку на поверхности многих патогенов бактериального, грибкового и вирусного происхождения, а также некоторых простейших. Связывание MBL приводит к индукции лектинового пути активации комплемента. MBL может связывать патогенные дрожжи, такие как *Candida albicans* [22], вирусы, например ВИЧ [23], и вирус гриппа серотипа А, многие бактерии, включая сальмонеллу и стрептококки, некоторых паразитов, таких как лейшмания.

Белок MBL образует олигомеры массой 400—700 кД, состоящие их субъединиц, каждая из которых содержит три идентичных 32 кД полипептидных цепи. Для активации комплемента необходимо связывание с патогеном не менее четырех тримеров [24].

Показано, что полиморфизмы в гене *MBL2* ассоциированы с повышенным риском инфекции. Инфекция, вызываемая *Chlamydia trachomatis*, является основной причиной непроходимости маточных труб. В исследовании *L. Sziller* и соавт. показано, что полиморфизм кодона 54 гена *MBL* может способствовать развитию повреждений маточных труб, причиной которых является *Chlamydia trachomatis* [12].

Ген *IFN*-γ

Белок, кодируемый геном IFN-γ, продуцируется в основном Т-лимфоцитами и является мощным активатором макрофагов. Выработка IFN-γ приводит к подавлению роста *C. trachomatis* за счет индукции внутриклеточного фермента, разрушающего триптофан микроорганизма, приводя к нарушению синтеза клеточной стенки. Показано, что полиморфизм гена *IFN*-γ в позиции 874 предопределяет низкую выработку цитокина IFN-γ в ответ на проникновение инфекции в организм. Дефицит IFN-γ приводит к переходу инфекционного процесса в хроническую и/или рецидивирующую формы. Такое течение хламидийной инфекции способно приводить к развитию фиброза в маточных трубах и, как следствие, к бесплодию.

Ген *IL-6*

Цитокин, кодируемый геном *IL-6,* синтезируется в основном макрофагами и Т-лимфоцитами. Провоспалительный IL-6 участвует в подавляющем большинстве воспалительных реакций человека, стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления. Полиморфизм гена *IL-6* в позиции 174 предопределяет низкую выработку одного из основных провоспалительных цитокинов, тем самым замедляя и снижая острую фазу воспаления в ответ на проникновение инфекционного агента в организм человека. Показано, что такая

особенность выработки IL-6 характерна для женщин с вторичным бесплодием.

Для изучения полиморфизмов отобранных генов были подобраны праймеры для амплификации и секвенирования функционально значимых участков генов. Последовательности генов были найдены в базе данных NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov). Внутри полученных последовательностей генов с помощью программы Vector NTI были подобраны праймеры для амплификации фрагментов генов, содержащих позиции изучаемых полиморфизмов, с определенной температурой плавления (табл. 1).

Осуществлен подбор условий проведения полимеразной цепной реакции с подобранными праймерами в биологическом материале, полученном от пациентов (табл. 2). Амплификация фрагментов всех выбранных генов проводится при одинаковых условиях.

В ходе выполнения работ в рамках НИР разработан протокол выделения ДНК и белков из биообразцов.

Протокол выделения ДНК из образцов цельной крови включает этапы лизиса клеточных элементов крови, сорбирования ДНК на носителе и экстракции ДНК с помощью элюирующего раствора.

Протокол выделения белков из образцов отделяемого цервикального канала включает этапы экстракции белкового содержимого из офтальмологического тупфера, расчета коэффициента разведения исследуемого биообразца.

Проведено опробование протокола на образцах биологического материала. Показано, что применение разработанной методики позволяет получать достаточное количество ДНК и экстракта белков для проведения дальнейших исследований.

Разработаны критерии включения и исключения пациентов в исследование и в соответствии с ними определены 4 группы обследуемых (всего 80 женщин репродуктивного возраста):

1. Женщины репродуктивного возраста (20—40 лет) с урогенитальной хламидийной инфекцией нижних отделов урогенитального тракта — уретрит, цервицит (20 пациенток).

2. Женщины репродуктивного возраста (20—40 лет) с урогенитальной хламидийной инфекцией

ТАБЛИЦА 1 **Праймеры для проведения амплификации фрагментов отобранных генов**

Ген	Полиморфизм	Последовательность праймеров	Температура отжига, °С	Размер амплифицируемого продукта, п. н.
TNF-α	-308 ATNF-α	TNF-A-Fw:5'- TTCCTGCATCCTGTCTGGAA-3' TNF-A-Rev:5'-TCTCGGTTTCTTCTCCATCGC-3'	64	253
IL-10	-1082 A/A IL-10 -592 A/C IL-10 -819 T/C IL-10	IL10-Fw:5'- GTGGGCTAAATATCCTCAAAGT -3' IL10-Rev: 5'- AGCAACACTCCTCGCCGCAA-3'	64	683
TGF-β_1	T869C TGF-β_1 G915C TGF-β_1	TGF-Fw: 5'- CCAGCTCCATGTCGATAGTCT-3' TGF-Rev: 5'- CCACACCAGCCCTGTTCGC-3'	64	163
IFN-γ	+874 T/A IFN-γ	IFNG-Fw: 5'- TATGATTCTGGCTAAGGA-3' IFNG-Rev: 5'- CCCCAATGGTACAGGTTTCT-3'	60	318
IL-6	-174 G/C IL-6	IL6-Fw: 5'- TGTCAAGACATGCCAAAGTGCT-3' IL6-Rev:5'- GGCTGATTGGAAACCTTATTAA-3'	64	180
MBL2	1052G /A MBL2	MBL2-Fw: 5'- CAGTCTCCTCATATCCCCAG-3' MBL2-Rev: 5'- CTCCAGGCATCAACGGCTTC-3'	64	143

ТАБЛИЦА 2 **Условия амплификации генов при проведении реакции амплификации**

Рекомендованные условия амплификации	Число циклов амплификации
95 °С — 5 мин.	1
95 °С — 30 с. 64 °С — 20 с. 72 °С — 30 с.	30
72 °С — 10 мин.	1

верхних отделов урогенитального тракта — сальпингит, сальпингоофорит, эндометрит, метроэндометрит, пельвиоперитонит и др. (20 пациенток).

3. Группа сравнения — женщины репродуктивного возраста (20—40 лет) с вторичным бесплодием, ассоциированным с урогенитальной хламидийной инфекцией (20 пациенток).

4. Контрольная группа — 20 клинически здоровых женщин репродуктивного возраста (20—40 лет).

Каждая из групп имеет уникальные, отличительные от других групп характеристики, что позволяет использовать полученный материал с целью дальнейшего сравнительного анализа для решения поставленных задач в рамках проводимого исследования.

Разработана индивидуальная медицинская карта, включающая разделы, касающиеся данных анамнеза жизни и болезни пациенток, описание их гинекологического и сексуального статуса, результатов клинического обследования (включая описание состояния органов репродуктивной системы), сведений о состоянии репродуктивной системы половых партнеров, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Разработана информационная база данных пациенток, включающая: персональные данные больных, в том числе анамнестические данные, касающиеся перенесенных ИППП и гинекологического анамнеза, данные о виде исследованного биологического материала, объективные данные клинического обследования пациенток, а также результаты экспериментальных исследований (рис. 1).

В качестве биологического материала для исследования выбраны: цельная кровь (для проведения молекулярно-генетических исследований), сыворотка крови (для изучения уровня экспрессии белков, кодируемых отобранными генами), отделяемое цервикального канала (для изучения уровня экспрессии белков, кодируемых отобранными генами), полученные от каждой пациентки, включенной в исследование. Забор биоматериала осуществляется перед началом лечения (рис. 2).

В процессе выполнения НИР разработан паспорт биообразца, включающий персональные данные пациентки, основные анамнестические данные, в том числе акушерско-гинекологический и сексуальный анамнез, сведения о перенесенных ИППП.

Рис. 1. Информационная база данных пациентов

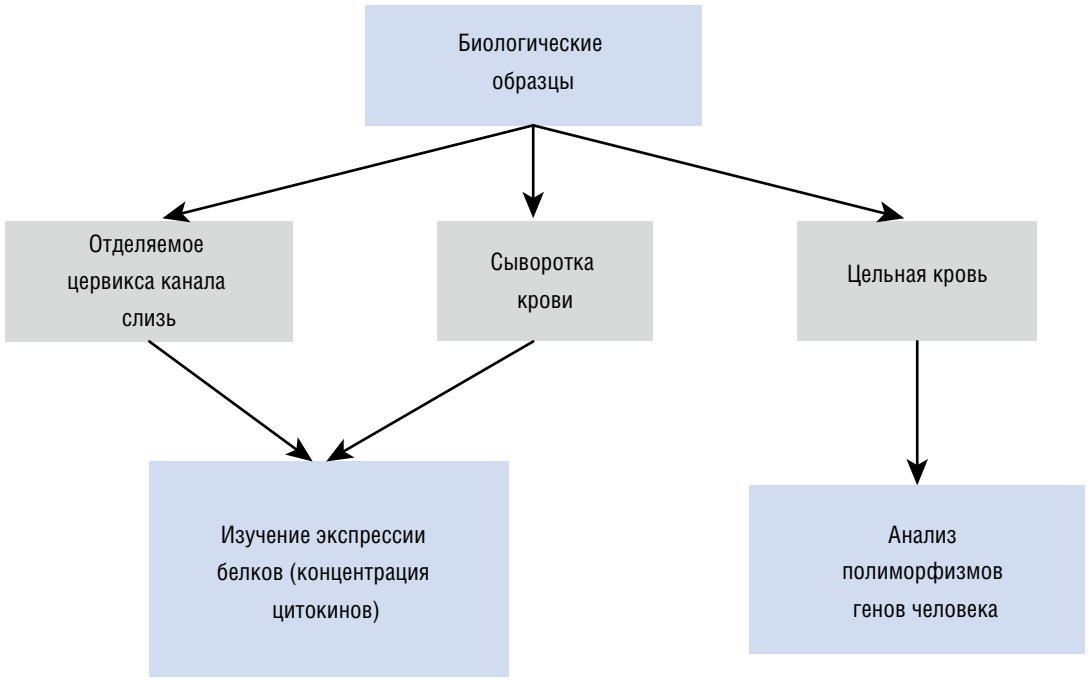


Рис. 2. Виды биологического материала для проведения исследования

От пациенток получен необходимый для пилотных и экспериментальных исследований биологический материал, из которого сформирован банк биообразцов, содержащий сыворотки крови (n = 80), образцы цельной крови (n = 80), образцы цервикального секрета (n = 80).

Разработан протокол исследований, включающий клинический и экспериментальный разделы.

В клиническом разделе протокола подробно описана популяция исследования, критерии включения и исключения пациенток, график и методология клинико-анамнестического обследования пациентки, проведения лабораторных и инструментальных исследований.

Экспериментальный раздел протокола включает рекомендации по забору, транспортировке и хранению взятых биообразцов, а также описание этапов исследования нуклеотидных последовательностей, выбранных для исследования генов. В соответствии с протоколом для выполнения исследования планируется провести:

- изучение нуклеотидных последовательностей генов-кандидатов: *TNF*-α, позиция -308; *IL-10* (в позициях -1082, -819 и -592); *TGF-b*$_1$ (в позициях 869 и 915); *MBL2* (позиция 1052); *IFN*-γ (позиция 874); *IL-6* (позиция -174) с использованием мультиплексной реакции SNaPshot, включая анализ меченых SNaPshot праймеров на секвенаторе, с целью определения однонуклеотидных полиморфизмов;
- изучение уровня экспрессии белков, кодируемых генами-кандидатами, с использованием иммуноферментного анализа и xMAP технологии.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований:

- разработана методология исследований по прогнозированию индивидуального генетического развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальной хламидийной инфекцией, включающая 6 этапов проведения аналитических, патентных, клинических и экспериментальных исследований;
- отобраны для изучения фрагменты генов *TNF*-α, *IL-10*, *TGF*-β, *MBL2*, *IFN*-γ и *IL-6*, в наибольшей степени функционально значимые для изучения и разработки метода прогнозирования индивидуального генетического развития нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с урогенитальной хламидийной инфекцией;
- для обеспечения проведения исследования разработан протокол, включающий и клинический, и экспериментальный разделы;
- определены виды биологического материала, подлежащего исследованию (цельная кровь, сыворотка крови и цервикальный секрет);
- отобраны для изучения и обследованы с получением биологического материала 4 группы пациенток (80 человек) репродуктивного возраста, имеющих

уникальные характеристики, что позволяет использовать полученный от них биологический материал для дальнейшего сравнительного анализа и решения поставленных задач в рамках проводимого исследования;

- подобраны и опробованы методы экспериментальных исследований по изучению полиморфизмов изучаемых генов и экспрессии в биологических образцах медиаторов клеточного обмена: цитокинов.

Литература

1. Рудакова Е.Б., Семенченко С.И., Панова О.Ю., Кучинская Н.В., 2004, 1. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М: Триада-Х 2001.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Сметник В.П. Руководство для врачей. Книга 2. 1995; 201.
3. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Метод. материалы. Под ред. В.Н. Серова. М, 2003.
4. Paavonen J. Immunopathogenesis of pelvic inflamantory disease and infertility — what do we know and what shal we do? J Br Fert 1996; 1: 42—45;
5. Munday P.E. Clinical aspects of pelvic inflammatory disease. Hum Reprod 1997; Nov: 12 (11 Suppl): 121—6.
6. Канищева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми половым путем. Диагностика, лечение. Вестн. дерматол. и венерол. 2002; 4: 16—23.
7. Moss T.R., Darougar R. (2001): Human genital infections with C. trachomatis.
8. Kamwendo F., Forslin L., Bodin L. et al. Decreasing incidences of gonorrhea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease: a 25-year study from an urban area of central Sweden. Sex Transmit Dis 1996; 23: 384—91.
9. Öhman H., Triitinen A., Halttunen M., et al. IL-10 polymorphism and cell-mediated immune response to Chlamydia trachomatis. Genes and Immunity 2006; 7: 243—249.
10. Rasouli M., Kiany S. Association of interferon-gamma and interleukin-4 gene polymorphisms with susceptibility to brucellosis. Cytokine 2007; 38: 49—53.
11. Mei B., Luo Q., Du K. et al., Association of MICA gene polymorphisms with Chlamydia trachomatis infection and related tubal pathology in infertile woman. Hum Reprog 2009 Dec; 24 (12): 3090—5.
12. Sziller I., Babula O., Ujházy A. et al. Chlamydia trachomatis infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. Hum Reprod 2007; 22 (7): 1861—5.
13. Moore K.W., R de Waal Malefyt R. L. Coffman and A. O'Garra. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol 2001; 19: 683—765.
14. Rotterberg M.E., Gigliotti-Rothfunchs A., Wigzell H. The role of IFN-gamma in the outcome of chlamydial infection. Curr Opin Immunol — 2002; 14: 444—451.
15. Reddy B.S., Rastogi S., Das B. et al. Cytokyne expression pattern in the genital tract of Chlamydia trachomatis positive infertile women — implication of T-cell responses. Clin Exp Immunol 2004; 137: 552—558.
16. Srivastva P., Jha R., Bas S. In in fertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected site release higher levels of interferon-gamma, interleikin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation then fertile women. Biology and Endocrinology 2008; 6: 20.
17. Beutler B., Cerami A. Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. Nature. 1986; Apr 17—23; 320 (6063): 584—8.
18. Pacheco A.G., Cardoso C.C., Moraes M.O. IFNG +874T/A, IL10 -1082G/A and TNF -308G/A polmorphisms in association with tuberculosis susceptibility: a meta-analysis study. Hum Genet. 2008 Jun;123 (5): 477—84.
19. Boraska V., Skrabić V., Culić V.C. et al. Association of TNF promoter polymorphisms with type 1 diabetes in the South Croatian population. Biol Res. 2008; 41 (2): 157—63.
20. Witte J.S., Palmer L.J., O'Connor R.D. et al. Relation between tumour necrosis factor polymorphism TNF-αlpha-308 and risk of asthma. Eur J Hum Genet. 2002 Jan; 10 (1): 82—5.
21. Banno T., Gazel A., Blumenberg M. Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. J Biol Chem 2004; 279: 32633—42.
22. Turner D.M., Williams D.M., Sankaran D. et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunogenet 1997; 24: 1—8.
23. Natividad A., Holland M.J., Rockett K.A. et al. Susceptibility to sequelae of human ocular chlamydial infection associated with allelic variation in IL10 cis-regulation. Hum Mol Genet 2008; 17: 323—9.
24. Couper K.N., Blount D.G., Riley E.M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. J Immunol 2008; 180: 5771—7.
25. Bierie B., Moses H.L. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and inflammation in cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2010 Feb; 21 (1): 49—59. Epub 2009 Dec 16.

Современные иммунологические методы исследования ЦСЖ у больных нейросифилисом

Н.В. Фриго, Г.Л. Катунин, С.В. Ротанов, О.С. Левин

Up-to-date immunology methods for examination of the cerebrospinal fluid in patients suffering from neurosyphilis

N.V. FRIGO, G.L. KATUNIN, S.V. ROTANOV, O.S. LEVIN

об авторах:

Н.В. Фриго — д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России, Москва
Г.Л. Катунин — научный сотрудник отделения сифилидологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России, Москва
С.В. Ротанов — д.м.н., доцент, в.н.с. отделения лабораторной диагностики сифилиса ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России, Москва
О.С. Левин — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития, Москва

Проведено сравнительное изучение диагностической значимости (чувствительности, специфичности, эффективности, предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов) иммунологических методов исследования (РМП, RPR, РСК, РИФц, ИФА, РПГА, РИБТ, иммуноблоттинг) ЦСЖ 37 больных нейросифилисом и 31 пациента с сифилисом в анамнезе, но без клинико-лабораторных данных, свидетельствующих о сифилитическом поражении нервной системы. Отмечены наиболее высокие показатели диагностической эффективности при выявлении нейросифилиса методами РМП (80,9%), РПГА (98,5%) и ИБ (97,0%), что позволило рекомендовать включение этих методов в стандарты диагностики нейросифилиса на территории Российской Федерации. Установлено, что вне зависимости от наличия клинических проявлений и давности заражения сифилитической инфекцией в реакции ИБ наиболее часто обнаруживаются антитела к антигенам бледной трепонемы Tp17 и Tp47. Установлены приоритеты применения отдельных методов исследования при диагностике асимптомного, раннего и позднего менинговаскулярного нейросифилиса. Разработан диагностический алгоритм выявления нейросифилиса, основанный на последовательном применении методов ИФА/ИБ, РМП и РПГА.

Ключевые слова: **нейросифилис, цереброспинальная жидкость, иммунологическое исследование, алгоритм диагностики, реакция микропреципитации, реакция пассивной гемагглютинации, иммуноблоттинг.**

The authors conducted a comparative study of the diagnostic value (sensitivity, specificity, efficiency and predictive value of positive and negative results) of immunology methods (microprecipitation test, RPR, complement-fixation test, immunofluorescence test with whole spinal fluid, ELISA, passive hemagglutination test, Treponema pallidum immobilization test, immunoblotting) for studying the cerebrospinal fluid in 37 neurosyphilitic patients and 31 patients with syphilis in the anamnesis but without any clinical and laboratory data confirming the syphilitic affection of the nervous system. The highest diagnostic efficiency indices for neurosyphilis were noted for such methods as microprecipitation test (80.9%), passive hemagglutination test (98.5%) and immunoblotting (97.0%), which enables the authors to recommend the methods as standard neurosyphilis diagnostics methods in the territory of the Russian Federation. It was revealed that antibodies for pale treponema antigens Tr17 and Tr47 were detected in the course of immunoblotting most often regardless of any clinical manifestations and duration of the syphilitic infection. The authors set the priorities for individual examination methods when diagnosing asymptomatic, early and late meningovascular neurosyphilis. They also developed a diagnostic algorithm for detecting neurosyphilis based on the sequential application of ELISA/immunoblotting, microprecipitation test and passive hemagglutination test.

Key words: **neurosyphilis, cerebrospinal fluid, immunology study, diagnostic algorithm, microprecipitation test, passive hemagglutination test, immunoblotting.**

© Н.В. Фриго и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: frigo@cnikvi.ru

В настоящее время при диагностике сифилиса применяют спектр иммунологических тестов, направленных на выявление противотрепонемных антител, однако некоторые из этих тестов — реакция иммунопреципитации (РМП), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноблоттинг (ИБ) — до настоящего времени не использовались для исследования ЦСЖ (ЦСЖ) и не были включены в стандарты диагностики нейросифилиса на территории Российской Федерации.

За рубежом стандартным нетрепонемным тестом для исследования ЦСЖ у больных сифилисом является VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) [1, 2]. Показана возможность использования для диагностики нейросифилиса теста быстрых плазменных реагинов — RPR (РПР) [3]. Специфичность VDRL и RPR, по данным зарубежных исследователей [4—7], составляет 99—99,3%, чувствительность 71—75%.

В России для исследования ЦСЖ при диагностике нейросифилиса продолжительное время использовался нетрепонемный тест — реакция связывания комплемента (РСК). По данным разных авторов, положительные результаты РСК с образцами ЦСЖ при ранних формах нейросифилиса варьировали от 60 до 100%, а при поздних формах — от 15 до 50% [8—13].

В связи с невысокой чувствительностью нетрепонемных тестов при диагностике нейросифилиса широко используются различные трепонемные тесты. За рубежом для исследования ЦСЖ используют реакцию иммунофлюоресценции с абсорбцией (РИФ-абс) [2], в России для специфической диагностики сифилиса применяется РИФ с цельным ликвором (РИФц) [14]. Чувствительность РИФ при исследовании ЦСЖ больных нейросифилисом, по данным некоторых авторов, варьирует от 82 до 94%; в целом значение данной реакции при диагностике нейцросифилиса оценивается достаточно высоко, в частности, для определения специфических иммуноглобулинов класса G [15—19].

Еще одним трепонемным тестом, применяемым за рубежом для исследования ЦСЖ с целью диагностики как ранних, так и поздних форм нейросифилиса, является реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) [1, 18, 20—23]. В России в настоящее время отсутствует нормативный документ, регламентирующий применение РПГА для исследования ЦСЖ у больных нейросифилисом. Между тем проведенные исследования установили возможность использования РПГА при диагностике нейросифилиса и показали ее высокую диагностическую эффективность [24—26].

О возможности применения иммуноферментного анализа (ИФА) для диагностики нейросифилиса сообщали многие авторы [27—30]. По их мнению, диагностическая эффективность ИФА при исследовании ЦСЖ варьирует от 92 до 100% в зависимости от формы нейросифилиса. В соответствии с действующим в Российской Федерации приказом № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» от 2001 г. [14] ИФА может быть использован для исследования ЦСЖ с целью диагностики нейросифилиса.

В России при диагностике нейросифилиса в соответствии с нормативными документами [14] используется реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ). По данным некоторых авторов [11, 31], положительные результаты РИБТ с цереброспинальной жидкостью с большой вероятностью свидетельствуют о сифилитическом поражении центральной нервной системы, но отрицательные результаты не исключают наличие нейросифилиса, что объясняется низкой концентрацией иммобилизинов в ЦСЖ. В последние годы применение РИБТ ограничивается из-за необходимости содержания вивария, сложности проведения реакции и учета результатов. За рубежом РИБТ используется только в научно-исследовательских целях [32].

Одним из современных методов исследования, направленных на одновременное дифференцированное определение антител к нескольким антигенам бледной трепонемы, является метод ИБ. Количество публикаций, посвященных исследованию ЦСЖ методом ИБ, ограничено. Отмечен положительный результат исследования ЦСЖ методом ИБ у детей с симптомами врожденного сифилиса [33], больных менинговаскулярным нейросифилисом [34], больных поздним скрытым сифилисом [35]. По мнению авторов [35], метод ИБ может быть полезен для выявления асимптомного нейросифилиса. В настоящее время как в России, так и за рубежом исследование ЦСЖ методом ИБ с целью диагностики нейросифилиса не регламентировано нормативными документами, что определяет необходимость проведения исследований по оценке диагностической эффективности данного метода у больных нейросифилисом.

Целью настоящего исследования явилась разработка рекомендаций по применению иммунологических методов исследования ЦСЖ для диагностики нейросифилиса путем сравнительного изучения диагностической эффективности регламентированных (РСК, РИФц, ИФА, РИБТ) и нерегламентированных (РМП, РПР, РПГА, ИБ) тестов.

Материал и методы

В исследование включены пациенты, проходившие обследование в отделении сифилидологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России в период с 2007 по 2011 г. В ходе выполнения настоящей работы исследовали образцы сыворотки крови и ЦСЖ у 37 больных нейросифилисом (основная группа) и 31 пациента без нейросифилиса (контрольная группа), в том числе у 22 — со стойким сохранением позитивности нетрепонемных сероло-

гических тестов с сывороткой крови после специфического лечения различных форм сифилиса без данных, говорящих о сифилитическом поражении нервной системы, и 9 больных с впервые установленным сифилисом без данных о сифилитическом поражении нервной системы.

Диагноз нейросифилиса устанавливался на основании анамнестических и клинических данных, результатов лабораторного исследования сыворотки крови и ЦСЖ пациентов. Регистрация вновь выявленных случаев нейросифилиса проводилась в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра (МКБ-X) и с клинической классификацией, применяемой в дерматовенерологии, основанной на учете длительности заболевания и локализации поражения нервной системы [11, 36].

Клиническое обследование больных включало изучение анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр. Больные были консультированы неврологом, по показаниям психиатром, офтальмологом и другими специалистами. При необходимости им проводилось дополнительное инструментальное обследование: магнитно-резонансная или компьютерная томография головного и спинного мозга.

Для подтверждения сифилитического поражения нервной системы пациентам проводилась люмбальная пункция в стационарных условиях неврологического отделения ГКБ № 54 Департамента здравоохранения г. Москвы. Полученные образцы ЦСЖ исследовали в ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России общеклиническими (цитологическое исследование и определение уровня белка) и иммунологическими методами. Иммунологические методы и использованные при их постановке наборы реагентов представлены ниже.

Методы исследования сыворотки крови:

1. РМП («Сифилис-АгКЛ-РМП» производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия).
2. РПР (фирма «Human GmbH», Германия).
3. РПГА (Люис РПГА тест» производства ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия).
4. ИФА («РекомбиБест антипаллидум — суммарные антитела» производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Методы исследования ЦСЖ:

1. РМП («Сифилис-АгКЛ-РМП» производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия).
2. РПР (фирма «Human GmbH», Германия).
3. РПГА (Люис РПГА тест» производства ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия).
4. ИФА («РекомбиБест антипаллидум — суммарные антитела» производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).
5. РСК (реагенты: «Антиген трепонемный ультразвученный для РСК», «Сифилис-АгКЛ-РСК», «Комплемент сухой», «Сыворотка диагностическая гемолитическая кроличья жидкая для РСК» производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия).
6. РИФц («ЛюмиБест антипаллидум» — ЗАО «Вектор-Бест», Россия).
7. РИБТ (классический микроанаэростатный метод (Приказ Минздрава РФ № 87 от 21.03.2001 г.).
8. Иммуноблоттинг («INNO-LIATM Syphilis Score», фирма «Innogenetics NV», Бельгия, с рекомбинатными белками T. pallidum — TpN47, TpN17, TpN15 и синтетическим пептидом TmpA.

Оценку диагностической эффективности методов иммунологического исследования для установления диагноза нейросифилиса проводили путем исследования ЦСЖ пациентов и расчета показателей диагностической эффективности в группах больных с установленным диагнозом нейросифилиса (НС) и лиц без клинико-лабораторных признаков нейросифилиса (БНС): в соответствии с методическими рекомендациями [37] были рассчитаны показатели диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС), эффективности (ДЭ), предсказательной ценности положительных (ПЦ+) и отрицательных (ПЦ-) результатов. Вычисление показателей проводилось по следующим формулам:

$$ДЧ = \frac{ИП}{Общее\ число\ больных} \cdot 100,$$

где ИП — истинно положительные результаты у пациентов с НС;

$$ДС = \frac{ИО}{Общее\ число\ лиц\ БНС} \cdot 100,$$

где ИО — истинно отрицательные результаты у пациентов БНС;

$$ДЭ = \frac{(+НС)+(-БНС)}{Общее\ число\ пациентов\ обеих\ групп} \cdot 100,$$

где +НС — число положительных значений тестов в группе НС,

-БНС — число отрицательных значений тестов в группе БНС;

$$ПЦ+ = \frac{+НС}{(+НС)+(+БНС)} \cdot 100,$$

где +НС — число позитивных значений у больных НС;

+БНС — число позитивных значений среди лиц БНС;

$$ПЦ\text{-} = \frac{\text{-БНС}}{(\text{-БНС})+(\text{-НС})} \cdot 100,$$

где -БНС — число отрицательных значений среди лиц БНС;

-НС — число отрицательных значений среди больных НС.

Статистический анализ результатов исследования проводился путем определения средней величины, ошибки средней величины и среднего квадратического отклонения по Е.В. Монцевичюте-Эрингене [38]. Различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Характеристика групп пациентов. Группу больных нейросифилисом ($n = 37$) составили лица в возрасте от 26 до 58 лет, из них 27 мужчин и 10 женщин. В 17 (46%) случаях нейросифилис был диагностирован у лиц с впервые установленным диагнозом сифилиса, в том числе у 1 (2,7%) пациента с вторичным сифилисом кожи и слизистых оболочек, 1 (2,7%) — со скрытым ранним, 8 (21,6%) — поздним и 7 (19%) — с неуточненным как ранний или поздний. В 20 (54%) случаях нейросифилис был диагностирован у больных, получивших специфическое лечение по поводу различных форм сифилиса и имевших стойкое сохранение позитивности нетрепонемных серологических тестов (РМП/РПР) в сыворотке крови.

В соответствии с МКБ-Х среди всех больных нейросифилисом было установлено: раннее поражение нервной системы — код А51.4 (другие формы вторичного сифилиса — у 8 больных); позднее поражение нервной системы — код А52.1 (нейросифилис с симптомами — у 11 больных); асимптомный нейросифилис– код А52.2 — у 18 больных.

Согласно клинической классификации, принятой в дерматовенерологии, к ранним формам нейросифилиса условно относят случаи специфического поражения нервной системы, развивающиеся в течение 5 лет от момента заражения, а к поздним формам нейросифилиса относят случаи, когда поражение нервной системы развивается спустя 5 лет и более с момента заражения [11, 36]. В соответствии с клинической классификацией у пациентов были установлены следующие формы нейросифилиса: асимптомный — у 18 (48,7%) больных, ранний менинговаскулярный — у 8 (21,6%) больных, поздний менинговаскулярный — у 10 (27%) больных, прогрессивный паралич — у 1 (2,7%) больного.

Из 22 пациентов контрольной группы со стойким сохранением положительных результатов иммунологических реакций после специфического лечения по поводу сифилиса стойкое сохранение позитивности нетрепонемных тестов (РМП/РПР) наблюдалось у 8 пациентов в течение 2 лет после специфического лечения раннего сифилиса скрытого, у 14 пациентов — от 2 до 10 лет после специфического лечения скрытого сифилиса, неуточненного как ранний или поздний. Среди 9 пациентов контрольной группы с впервые установленным диагнозом сифилиса у 3 больных был диагностирован поздний сифилис скрытый, у 6 — скрытый сифилис, не уточненный как ранний или поздний. Отсутствие клинических симптомов нейросифилиса и результаты исследования ЦСЖ позволило исключить сифилитическое поражение нервной системы у пациентов контрольной группы.

Ни один из больных нейросифилисом и пациентов контрольной группы не был ВИЧ-инфицирован.

Результаты исследования сывороток крови пациентов

При исследовании сывороток крови больных нейросифилисом были получены позитивные результаты как нетрепонемных, так и трепонемных тестов. Резко положительные (4+) результаты РМП/РПР были установлены у 35 больных, слабоположительные (2+) результаты РМП наблюдались у 2 больных: у одного больного асимптомным нейросифилисом и одного больного поздним церебральным менинговаскулярным нейросифилисом. Величина титра сывороток крови с резко положительными результатами нетрепонемных тестов (РМП/РПР) у больных асимптомным и менинговаскулярным нейросифилисом варьировала от 1 : 2 до 1 : 1024 (табл. 1).

Сравнительный анализ средней величины титров антител, определявшихся в нетрепонемных тестах (РМП/РПР) в сыворотке крови пациентов, показал наличие различий в величине титров антител в сыворотке крови больных асимптомным ранним и поздним менинговаскулярным нейросифилисом, однако выявленные различия оказались статистически недостоверными, что не позволило рекомендовать данный показатель в дифференциальной диагностике описанных клинических форм нейросифилиса.

При исследовании сывороток крови пациентов контрольной группы у всех пациентов были получены положительные результаты как нетрепонемных, так и трепонемных тестов. Титр сывороток крови с резко положительными результатами в нетрепонемных тестах варьировал от 1 : 2 до 1 : 16.

Результаты изучения ЦСЖ пациентов

Исследование ЦСЖ больных нейросифилисом с использованием общеклинических методов выявило увеличенное количество лимфоцитов только у больных менинговаскулярным нейросифилисом — 10 (27%), в том числе у 7 больных ранним менинговаскулярным нейросифилисом и у 3 больных поздним менинговаскулярным нейросифилисом.

Уровень белка в ЦСЖ был повышен только у 1 (2,7%) больного прогрессирующим параличом.

ТАБЛИЦА 1 **Титры антител, выявляемых в сыворотке крови больных нейросифилисом нетрепонемными методами (РМП/РПР)**

Форма нейросифилиса	Число больных	Титр РМП/РПР								Средняя величина титра ($M \pm m$)
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:1024	
Асимптомный	17	2	1	7	4	2	1	—	—	18 ± 3,8
Ранний менинговаскулярный	8	—	1	2	1	—	4	—	—	36 ± 13,0
Поздний менинговаскулярный	—	1	—	3	—	2	2	1	—	162 ± 93,4
p										> 0,05

Примечание. «—» —данный титр не определялся; *p* — достоверность различий в величине титров у больных асимптомным, ранним и поздним менинговаскулярным сифилисом.

При исследовании образцов ликвора, полученных от больных контрольной группы, патологических изменений в ликворе, устанавливаемых с помощью общеклинических методов исследования, выявлено не было.

При исследовании образцов ЦСЖ у пациентов контрольной группы нетрепонемными тестами у 2 (6,4%) был получен слабоположительный (2+) результат РСКк, у остальных — отрицательные результаты нетрепонемных тестов. При исследовании ЦСЖ у этих пациентов трепонемными тестами были получены следующие результаты: РСКт слабоположительная (2+) — у 3 (9,6%), РИФц слабоположительная (2+) — у 2 (6,4%), сомнительная (1+) — у 1 (3,2%), ИФА положительный — у 8 (25,7%), РИБТ сомнительная — у 6 (19,3%), РПГА слабоположительная (2+) — у 1 (3,2%); неопределенный результат ИБ — у 2 (6,4%) пациентов.

Отсутствие клинической симптоматики нейросифилиса, а также слабоположительные и/или дискордантные результаты иммунологических реакций в ЦСЖ пациентов контрольной группы позволили подтвердить отсутствие у них нейросифилиса.

Расчет показателей диагностической чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов и собственно показателя диагностической эффективности иммунологических тестов в общей группе больных нейросифилисом позволил отметить роль каждого из них в диагностике нейросифилиса (табл. 2).

Исследование ЦСЖ больных нейросифилисом нетрепонемными тестами (РПР, РМП, РСКк) выявило положительные результаты у большинства больных — у 24 человек (64,8%). При этом наиболее высокий показатель диагностической чувствительности нетрепонемных тестов был отмечен в РМП — 64,8%, аналогичный показатель в РСКк составил 62,1%, в РПР — 51,3%. Более высокие показатели диагностической чувствительности были отмечены в трепонемных тестах: максимальные показатели — 100% — в РПГА, ИБ и ИФА; 97,3% — в РИФц; 91,8% — в РИБТ, 62,1% — в РСКт.

ТАБЛИЦА 2 **Показатели эффективности иммунологических тестов при исследовании ЦСЖ в общей группе больных нейросифилисом (в %)**

Показатель	Нетрепонемные тесты			Трепонемные тесты					
	РСКк	РПР	РМП	РСКт	РИФц	ИФА	РИБТ	РПГА	ИБ
ДЧ	62,1	51,3	64,8	62,1	97,3	100	91,8	100	100
ДС	93,5	100	100	90,3	90,3	62,1	80,6	96,7	93,5
ДЭ	76,4	73,5	80,9	75,0	94,1	88,2	86,7	98,5	97,0
ПЦ+	92,0	100	100	88,4	92,3	82,2	85,0	97,3	94,8
ПЦ-	67,4	63,2	70,4	66,6	100	100	100	100	100

Примечание. Здесь и в табл. 3 зеленым цветом большей или меньшей интенсивности обозначены ячейки с высокими или относительно высокими (в сравнении с результатами однотипных методов исследования) значениями; красным цветом обозначены ячейки с низкими значениями; белым цветом — ячейки со значениями, занимающими промежуточное положение.

При изучении ЦСЖ больных нейросифилисом методом ИБ антитела к рекомбинантному антигену Tp17 выявлялись у всех пациентов (100%), к антигену Tp47 — у 86,1%, к антигенам Tp15 и TmpA — у 69,4% пациентов.

Анализ диагностической специфичности нетрепонемных тестов показал, что наиболее специфичными тестами при установлении диагноза нейросифилиса были РМП и РПР (специфичность 100%), для РСКк данный показатель составил 93,5%. Анализ диагностической специфичности трепонемных тестов показал, что наиболее высокой она была при использовании РПГА (96,7%) и ИБ (93,5%), несколько ниже — при применении РИФц, РСКт (по 90,3%) и РИБТ (80,6%). Самый низкий показатель диагностической специфичности (62,1%) был отмечен в ИФА (тест-система «РекомбиБест антипаллидум — суммарные антитела», производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Суммарный показатель диагностической эффективности нетрепонемных тестов при исследовании ЦСЖ был максимальным для РМП (80,9%) и существенно более низким — для РСКк и РПР (76,4 и 73,5% соответственно). Максимальная диагностическая эффективность со стороны трепонемных тестов отмечена в РПГА и ИБ (98,5 и 97% соответственно); в РИФц, ИФА и РИТ данный показатель составил соответственно 94,1, 88,2 и 86,7% и был самым низким в РСКт (75%).

Показатель предсказательной ценности положительных результатов был наиболее высоким: со стороны нетрепонемных тестов — в РМП и РПР — 100% (в РСКк — 92%), со стороны трепонемных тестов: в РПГА (97,3%), далее по степени убывания — в ИБ (94,8%), РИФц (92,3%) и существенно ниже — в РСКт (88,4%), РИБТ (85,0%) и ИФА (82,2%).

Показатель предсказательной ценности отрицательных результатов был наиболее высоким: со стороны нетрепонемных тестов — в РМП (70,4%); в РПР и РСКк он составил соответственно 67,4 и 63,2%; со стороны трепонемных тестов наиболее высоким данный показатель был в РПГА, ИБ, ИФА и РИФц (по 100%) и наиболее низким — в РСКт (66,6%).

У единственного больного паренхиматозным нейросифилисом положительные результаты были получены во всех (100%) нетрепонемных и трепонемных тестах, а в методе ИБ антитела были выявлены ко всем антигенам *T. pallidum*.

В таблице 3 представлены результаты сравнительного исследования ЦСЖ больных нейросифилисом в нетрепонемных и трепонемных иммунологических реакциях в зависимости от клинической формы нейросифилиса.

В результате исследования ЦСЖ больных асимптомным нейросифилисом с помощью иммунологических реакций было установлено, что нетрепонемные тесты, несмотря на высокую специфичность (по 100% для РПР и РМП), все же не слишком пригодны для выявления асимптомного нейросифилиса ввиду низкой чувствительности (33,3—44,4%), низкой предсказательной ценности отрицательного результата (72,0—75,6%) и низкой общей диагностической эффективности (73,4—77,5%). Наиболее адекватными тестами для выявления асимптомного нейросифилиса, согласно результатам исследования, являются трепонемные тесты: РПГА и ИБ, которые обладают высокой (100%) чувствительностью при выявлении больных асимптомным нейросифилисом, достаточно высокой специфичностью (96,7% для РПГА и 93,5% для ИБ) и диагностической эффективностью (97,9% для РПГА и 95,9% для ИБ), высокими (100%) значениями предсказательной ценности отрицательных (в особенности) и положительных (94,7—90%) результатов.

Для выявления больных ранним менинговаскулярным сифилисом (см. табл. 3) можно использовать как нетрепонемные, так и трепонемные тесты; при этом как те, так и другие тесты являются высокочувствительными (100% чувствительности) и высокоспецифичными (РМП, РПР — по 100%, РПГА — 96,7%, ИБ — 93,5%) и обладают 100% предсказательной ценностью отрицательных результатов при выявлении данной формы нейросифилиса. Диагностическая эффективность является особенно высокой для РМП, РПР (по 100%), РПГА (97,4%) и ИБ (94,8%); предсказательная ценность положительных результатов является особенно высокой со стороны нетрепонемных тестов РМП и РПР (по 100%).

При выявлении больных поздним менинговаскулярным сифилисом наилучший результат при установлении диагноза нейросифилиса путем исследования ЦСЖ дают трепонемные тесты (ИФА, РПГА, ИБ, РИФц, РИБТ), обладающие при данной форме сифилиса 100% чувствительностью и предсказательной ценностью отрицательных результатов; нетрепонемные тесты для выявления данной формы нейросифилиса путем исследований ЦСЖ пригодны в меньшей степени ввиду их низкой чувствительности (40—70%). Вместе с тем нетрепонемные тесты обладают при выявлении больных поздним менинговаскулярным сифилисом более высокой в сравнении с трепонемными тестами специфичностью и предсказательной ценностью положительных результатов (по 100% для РМП и РПР), что обосновывает возможность их использования для подтверждения диагноза позднего менинговаскулярного сифилиса. В целом же для выявления данной группы пациентов наиболее значимыми являются: РПГА, ИБ и РМП (показатель диагностической эффективности соответственно 97,5, 95,1 и 92,6%).

Учитывая актуальность и важность раннего выявления больных нейросифилисом, в особенности среди лиц, ранее перенесших сифилис с сохраняющимися положительными результатами нетрепонемных тестов в сыворотке крови, на основании полученных резуль-

ТАБЛИЦА 3 **Диагностическая эффективность иммунологических реакций при диагностике разных клинических форм нейросифилиса (в %)**

Показатель	Нетрепонемные тесты			Трепонемные тесты					
	РСКк	РПР	РМП	РСКт	РИФц	ИФА	РИБТ	РПГА	ИБ
АСИМПТОМНЫЙ НЕЙРОСИФИЛИС (*n* = 18)									
ДЧ	38,8	33,3	44,4	33,3	94,4	100	83,3	100	100
ДС	93,5	100	100	90,3	90,3	62,1	80,6	96,7	93,5
ДЭ	73,4	75,5	77,5	69,3	91,8	83,7	87,7	97,9	95,9
ПЦ+	77,7	100	100	66,6	85	69,2	71,4	94,7	90
ПЦ-	72,5	72,0	75,6	75,6	100	100	100	100	100
РАННИЙ МЕНИНГОВАСКУЛЯРНЫЙ НЕЙРОСИФИЛИС (*n* = 8)									
ДЧ	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ДС	93,5	100	100	90,3	90,3	62,1	80,6	96,7	93,5
ДЭ	94,8	100	100	92,3	92,3	79,4	84,6	97,4	94,8
ПЦ+	80	100	100	72,7	72,7	50	57,1	88,8	80
ПЦ-	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ПОЗДНИЙ МЕНИНГОВАСКУЛЯРНЫЙ НЕЙРОСИФИЛИС (*n* = 10)									
ДЧ	70	40	70	80	100	100	100	100	100
ДС	93,5	100	100	90,3	90,3	62,1	80,6	96,7	93,5
ДЭ	87,8	82,9	92,6	87,8	92,7	80,4	85,3	97,5	95,1
ПЦ+	77,7	100	100	72,7	76,9	55,5	62,5	90,9	83,3
ПЦ –	90,6	83,8	90,6	100	100	100	100	100	100

татов может быть рекомендован диагностический алгоритм выявления таких пациентов с использованием методов ИФА, ИБ, РМП и РПГА (см. рисунок).

Тестированию с помощью данного алгоритма подлежат лица с подозрением на возможность наличия нейросифилиса, в том числе больные скрытым сифилисом и лица, в прошлом перенесшие сифилис с сохраняющимися положительными результатами иммунологических исследований крови на сифилис (сохранение позитивности нетрепонемных тестов).

Тестирование начинается с исследования ЦСЖ пациента методами ИФА или ИБ. При отрицательном результате исследования с высокой степенью вероятности (100% чувствительность и предсказательная ценность отрицательных результатов ИФА и ИБ) может быть сделан вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса. При положительном результате ИФА и ИБ проводится обследование пациента с помощью одного из нетрепонемных тестов (РМП, РПР), учитывая высокую (100%) специфичность этих методов и высокую (100%) предсказательную ценность их положительных результатов при выявлении нейросифилиса.

Если оба теста (ИБ и РМП) дают положительный результат, больному устанавливается диагноз нейросифилиса и дальнейшее тестирование прекращают.

Если РМП дает отрицательный результат (такая возможность существует ввиду недостаточно высокой чувствительности метода — 64,8% и относительно невысокой — 70,4% предсказательной ценности его отрицательного результата при нейросифилисе), проводится исследование ЦСЖ с помощью второго высокочувствительного и специфичного трепонемного метода — РПГА. При положительном результате РПГА (с учетом высокой — 98,5% диагностической эффективности метода при выявлении нейросифили-

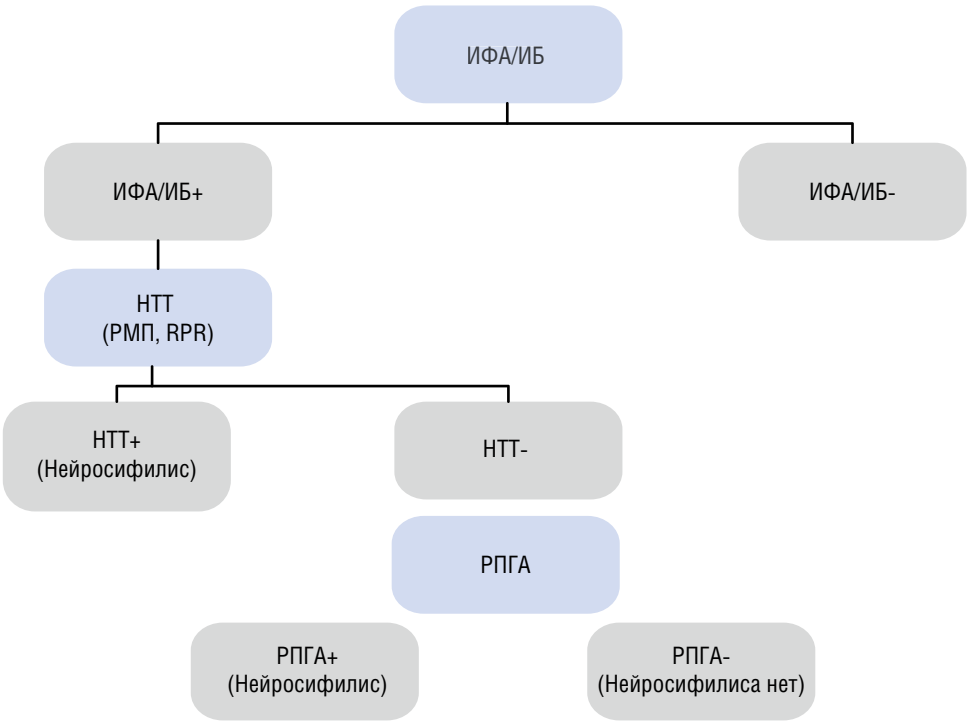


Рис. Алгоритм диагностики нейросифилиса путем исследования ЦСЖ. НТТ — нетрепонемные тесты

са) делается вывод о наличии у больного нейросифилиса. При отрицательном результате РПГА (с учетом высокой — 100% предсказательной ценности отрицательного результата РПГА и в целом более высокой — 98,5% диагностической эффективности метода в сравнении с ИФА и ИБ при диагностике нейросифилиса) делается вывод об отсутствии у пациента нейросифилиса и ложноположительном результате первого трепонемного теста.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что при исследовании ЦСЖ больных нейросифилисом наиболее высокие показатели диагностической эффективности получены в таких современных иммунологических методах, как РМП (80,9%), РПГА (98,5%) и ИБ (97,0%). При этом трепонемные тесты РПГА и ИБ обладают не только высокой диагностической эффективностью, но и высокой предсказательной ценностью положительных и отрицательных результатов. В ЦСЖ больных нейросифилисом методом ИБ вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений и давности заражения сифилитической инфекцией наиболее часто обнаруживаются антитела к антигенам Tp17 и Tp47 (соответственно в 100 и 72,2—100% случаев).

РМП, РПГА и ИБ можно рассматривать как оптимальные иммунологические методы исследования спинномозговой жидкости, что позволяет рекомендовать включение данных методов в стандарты диагностики нейросифилиса на территории Российской Федерации.

Предложен алгоритм применения иммунологических тестов при исследовании ЦСЖ для выявления нейросифилиса, основанный на последовательном использовании методов ИФА/ИБ, РМП/РПР и РПГА.

Установлены приоритеты применения отдельных методов исследования при диагностике асимптомного, раннего и позднего менинговаскулярного нейросифилиса. Наиболее адекватными тестами для выявления асимптомного нейросифилиса являются трепонемные тесты: РПГА и ИБ, которые обладают высокой диагностической эффективностью. Для выявления больных ранним менинговаскулярным нейросифилисом можно использовать как нетрепонемные, так и трепонемные тесты, при этом как те, так и другие тесты являются высокочувствительными и высокоспецифичными, а диагностическая эффективность особенно высокая для РМП, РПР, РПГА и ИБ. При выявлении больных поздним менинговаскулярным нейросифилисом наилучший результат при исследовании ликвора дают трепонемные тесты (ИФА, РПГА, ИБ, РИФц, РИБТ), обладающие при данной форме сифилиса 100% чувствительностью. Нетрепонемные тесты для выявления данной формы нейросифилиса пригодны в меньшей степени ввиду их низкой чувствительности (40—70%), однако их необходимо использовать для подтверждения специфичности поражения (специфичность — 100%).

Литература

1. French P., Gomberg M., Janier M. et al. IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. Int J STD AIDS 2009; 20 (5): 300—9.
2. Center for disease control prevention, Sexually transmitted diseases treat-ment guidelines. CDC. MMWR 2010, 59 (RR12): 1—110.
3. Castro R., Prieto E.S., da Luz Martins Pereira F. Nontreponemal tests in the diagnosis of neurosyphilis: an evaluation of the Venereal Disease Research Labora-tory (VDRL) and the Rapid Plasma Reagin (RPR) tests. J Clin Lab Anal 2008; 22 (4): 257—61.
4. Marra C.M., Maxwell C.L., Smith S.L. et al. Cerebrospinal fluid abnormali-ties in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. J Infect Dis 2004; 189: 369—376.
5. Wörhl S., Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent syphilis and a negative blood VDRL test. Acta Derm Venereol 2006; 86: 335—339.
6. Libois A., De Wit S., Poll B. et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. Sex Transm Dis 2007; 34 (3): 141—144.
7. Marra C.M., Maxwell C.L., Tantalo L.C. et al. Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnor-malities after treatment of neurosyphilis. Clin Inf Dis 2008; 47 (7): 893—899.
8. Робустов Г.В. Сифилис нервной системы. Венерические болезни. М.: Медицина 1956: 128—154.
9. Милич М.В. Сифилис нервной системы. В кн.: Аствацатуров К.Р. Сифилис, его диагностика и лечение. М.: Медицина, 1971: 202—240.
10. Прохоренков В.И., Гринштейн А.Б., Родиков М.В. К проблеме диагностики нейросифилиса. Вестн. дерматол. и венерол., 1998; 1: 35—38.
11. Красносельских Т.В. Нейросифилис. В кн.: Соколовский Е.В. (ред) Суставной синдром в практике дерматовенеролога. Нейросифилис. СПб: Сотис, 2001: 72—270.
12. Яковлев Н.А., Дубенский В.В. (ред.). Нейросифилис (клиника, диагностика, лечение): Учебное пособие. Тверь, 2004.
13. Самцов А.В. (ред.) Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006.
14. Приказ Минздрава РФ № 87 от 26.03.2001 г. «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса». Приложение № 1 «Постановка отборочных и диагностических тестов на сифилис».
15. MacLean S, Luger A. Finding neurosyphilis without the Venereal Disease Research Laboratory test. Sex Transm Dis 1996 (Sep–Oct); 23 (5): 392—394.
16. Garner M.F., Backhouse J.L.. Fluorescent treponemal antibody tests on ce-rebrospinal fluid. Br J Vener Dis 1971; 47: 356—358.
17. Larsen S.A., Hambie E.A., Wobig G.H., Kennedy E.J. Cerebrospinal fluid serologic test for syphilis: treponemal and nontreponemal tests. In: Morisset R., Kurs-tak E. (eds.) Advances in sexually transmitted diseases. Utrecht, The Netherlands: VNW Science Press 1985; 157.
18. Luger A.F., Schmidt B.L., Kaulich M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. Int J STD AIDS 2000; 11: 224—234.
19. Timmermans M., Carr J. Neurosyphilis in the modern era. J Neurol Neuro-surg Psychiatry 2004, 75 (12): 1727—1730.
20. Mirković M., Jovicićć V., Basta I. et al. Significance of the combined tests application in serum and liquor of patients with suspected neurosyphilis. Vojno-sanitetski Pregled. Military-Medical & Pharm Review 2007; 64 (4): 271—274.
21. Tholance Y., Laroche S., Bertrand A., Caudie C. CSF: diagnosis of neuro-syphilis in a patient hospitalized for an acute brain stroke. Ann Biol Clin (Paris) 2008; 66 (5): 561—565.
22. Hadrane L., Waterkeyn F., Ghijselings L. et al. Neurosyphilis revealed by a multiple cranial neuropathy: magnetic resonance imaging findings. Rev Neurol (Par-is) 2008, 164 (3): 253—257.
23. de Almeida S.M., Bhatt A., Riggs P.K. et al. Cerebrospinal fluid human im-munodeficiency virus viral load in patients with neurosyphilis. J Neurovirol 2010, 16 (1): 6—12.
24. Ротанов С.В., Фриго Н.В., Милонова Т.И. О применении реакции гемагглютинации при исследовании ликвора. VIII Всеросс. конф. дерматовенерол. «Новые технологии в организации дерматологической помощи населению Российской Федерации». Тезисы научных работ. 25—26.11. 2004, Москва: 34.
25. Фриго Н.В., Ротанов С.В., Китаева Н.В. и др. Диагностическая информативность реакции пассивной гемагглютинации с ликвором при нейросифилисе. Вестн. дерматол. и венерол. 2008; 1: 23—28.
26. Марданлы С.Г., Куляш Г.Ю. Реакция пассивной гемагглютинации в серологической диагностике сифилиса: учебно-методическое пособие. Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2010.
27. Moskophidis M, Muller F. Immunology of neurosyphilis: intrathecal synthe-sis of Treponema pallidum-specific IgG and IgM antibodies. Immun Infekt 1985; 13 (3): 91—98.
28. Котровский А.В. Разработка и клиническая оценка методики постановки иммуноферментного анализа на поверхности твердофазного носителя для серодиагностики сифилиса: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 1986, 195.
29. Lee J.B., Farshy C.E, Hambie E.A. et al. Detection of immunoglobulin M in cerebrospinal fluid from syphilis patients by enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 1992; 3 (2): 497—500.
30. Киселева Г.А. Ликвородиагностика сифилиса методом иммуноферментного анализа с тест-системой ЗАО «Вектор-Бест», предназначенной для выявления иммуноглобулинов класса G. ИППП, 2003; 2: 27—31.
31. Сазонова Л.В. Лабораторная диагностика сифилиса. В рук-ве: Шапошников О.К. (ред) Венерические болезни. Лабораторная диагностика сифилиса. М.: Медицина, 1991; 246—266.
32. Hook III E.W. Editorial respons: diagnosing neurosyphilis. Clin Infect Dis 1994; 18: 295—297.
33. Sanchez P.J., Wendel G.D., Norgard M.V. IgM antibody to Treponema pal-lidum in cerebrospinal fluid of infants with congenital syphilis. Am J Dis Child 1992; 146: 1171—1175.
34. Bollensen E., Albrecht S., Beuche W., et al. Reactivity of locally produced CSF antibodies in patients with neurosyphilis against antigens of Treponema pal-lidum. J Neurol 1993; 240 (8): 471—474.
35. Kotnik V., Jordan K., Stopinsek S. et al. Intrathecal antitreponemal antibody synthesis determination using the INNO-LIA Syphilis Score. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2007; 16 (4): 135—41.
36. Шапошников О.К. (ред.) Венерические болезни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1991.
37. Оценка диагностической информативности лабораторных тестов (методические рекомендации). Составители: Л.Н. Делекторская, Л.М. Пименова, О.Г. Казашева. Клин. лаб. диагн. 1992; 1; 2: 49—58.
38. Монцевичюте-Эрингене В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе. Пат. физиол. 1964; 4: 71—78.

Подходы к ведению беременных и кормящих женщин с инфекцией, вызванной вирусом varicella zoster

А.В. Игнатовский, Н.И. Тапильская, Е.В. Соколовский

Approaches to management of pregnant and breast-feeding women suffering from the infection caused by the varicella zoster virus

об авторах:

А.В. Игнатовский — к.м.н., асс. кафедры дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Н.И. Тапильская — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Обсуждаются клинические проявления и осложнения опоясывающего герпеса. Риск развития осложнений выше в группе пациентов с иммунодефицитом. В связи с тем, что беременные женщины относятся к группе иммунокомпромитированных пациентов, предлагаются показания для проведения системной терапии опоясывающего герпеса этиотропными противовирусными препаратами у беременных и кормящих женщин.

Ключевые слова: **опоясывающий герпес, осложнения опоясывающего герпеса, беременность, ацикловир.**

The article describes the epidemiology, classification, clinical manifestations and treatment of herpes zoster. Basic approaches to treating of herpes zoster in pregnancy are outlined.

Key words: **herpes zoster, complications of the herpes zoser, pregnancy, acyclovir.**

Актуальность изучения герпетической инфекции у беременных обусловлена доказанным негативным влиянием на развитие плода [1]. Первое морфологическое описание герпетического поражения плаценты относится к 1965 г., когда C. Witzleben и S. Driscoll показали, что проникающий в плаценту гематогенным путем вирус вызывает некроз трофобласта ворсин, что приводит к их склеиванию.

Для выявления инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1,2), разработаны диагностические методы, использующиеся, в том числе, при планировании беременности. Также широко доступны эффективные лечебные методики, обеспечивающие снижение частоты рецидивов и уменьшение риска передачи герпетической инфекции половому партнеру [2, 3]. Возникновение же опоясывающего герпеса (ОГ) у беременной является непрогнозируемым событием. При этом затруднения могут возникнуть как на этапе диагностики в случае атипичных форм, так и при выборе методов лечения.

Известно, что вирус герпеса 3-го типа (ВГ-3), также как и ВПГ-1,2, относится к альфа-герпес-вирусам. Первичная инфекция, вызванная ВГ-3, проявляется в виде ветряной оспы, реактивация вируса в спинальном ганглии одного или нескольких дерматомов приводит к развитию клинической картины ОГ.

В Российской Федерации в течение последнего десятилетия наблюдался рост заболеваемости ветря-

© А.В. Игнатовский и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: derm@list.ru

ной оспой. Число случаев ветряной оспы за последние 10 лет увеличилось с 517 601 в 1999 г. до 801 346 в 2008 г. (т. е. в 1,5 раза). Экономический ущерб от ветряной оспы в 2008 г. составил около 6 млрд рублей, т. е. больше, чем от гриппа. Эта динамика прослеживалась во всех возрастных группах. Также следует отметить, что 10% заболевших составляли взрослые [4].

Ветряная оспа (варицелла) представляет собой первичное инфицирование вирусом Varicella-zoster (VZV) и сопровождается вирусемией.

В структуре осложнений ветряной оспы превалируют вторичные бактериальные инфекции кожи, пневмонии и поражения ЦНС [5, 6].

У взрослых лиц, переболевших ветряной оспой, в предупреждении реактивации VZV большую роль играет клеточный иммунитет. При ослаблении клеточного иммунитета с возрастом в процессе лечения иммунодепрессантами либо в результате других причин вирус реактивируется в спинальных ганглиях, что приводит к развитию ОГ. Гуморальный иммунный ответ характеризуется образованием специфических антител уже в первые дни после появления сыпи. Сохраняющийся в течение всей последующей жизни уровень специфических антител класса IgG обеспечивает защиту от повторных заражений ветряной оспой, но не предохраняет от рецидивов опоясывающего герпеса. Уровень специфических антител невысокий, но достаточный для защиты от рецидивов ОГ, чем и можно объяснить достаточно невысокую частоту встречаемости ОГ среди лиц молодого возраста [7]. Риск ОГ в течение жизни у инфицированных лиц оценивается как 10—30%, с ежегодным числом случаев 3,6—14,2 на 1000 человек в год [8, 9].

Особую опасность ВГ-3 представляет для беременных женщин. У 5% женщин детородного возраста иммунитет к этому вирусу отсутствует, что обусловливает возможность развития ветряной оспы и передачи инфекции от матери плоду. При отсутствии ветряной оспы у беременной в анамнезе в случае заражения накануне родов у новорожденного может развиться неонатальная ветряная оспа. Развитие этого заболевания возможно при контакте серонегативной женщины с больным ветряной оспой в течение последних 3 нед. беременности [10, 11]. Осложнениями ветряной оспы у беременных являются самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода.

Неонатальная ветряная оспа проявляется в течение первых дней жизни новорожденного, так как вирус передается трансплацентарно накануне родов. Наиболее тяжело протекает инфекция, если высыпания у матери появились в период от 5-го дня до родов и до 2-го дня после родов, так как у ребенка отсутствует защитный титр антител. Частота развития тяжелых форм инфекции при неонатальной ветряной оспе составляет 20—50%, а летальность среди новорожденных достигает 20—30%. В случае появления высыпаний в течение последних 5 дней до предполагаемой даты родов родоразрешение рекомендуется отложить на как можно более поздний срок для выработки антител и передачи их через плаценту плоду [12, 13].

Риск передачи вируса плоду колеблется и зависит от ряда причин, в том числе от срока беременности, и составляет 0,4%, если заболевание развивается с 1-й по 13-ю неделю гестации, 2,0% — с 14-й по 20-ю неделю, незначительный — после 20-й недели [14].

У плода проявления синдрома врожденной ветряной оспы характеризуются разнообразными клиническими проявлениями, включая мертворождения и аномалии развития: зостериформные рубцы на коже (100%), гипоплазию или аплазию конечностей (86%), гипотрофию (82%), пороки развития органа зрения (64%) (микрофтальмия, анофтальмия, анизокория, атрофия зрительного нерва, катаракта, хориоретинит), задержку психомоторного развития (50%) и такие неврологические нарушения (30%), как микроцефалия, кортикальная атрофия, дисфункция сфинктеров мочевого пузыря и кишечника и др.). Летальность новорожденных при синдроме врожденной ветряной оспы может достигать 61% [11, 15].

У взрослых рецидивы инфекции, обусловленные реактивацией ВГ-3, проявляют себя клинической картиной ОГ.

Триггерными факторами для реактивации вируса являются прежде всего состояния, сопровождающиеся снижением иммунной реактивности, — онкологические и онкогематологические заболевания, стрессы, УФ-излучение, иммуносупрессивные состояния и др.

ОГ может иметь типичную или атипичную клиническую картину. Для типичной формы ОГ характерна, как правило, унилатеральная локализация в пределах одного дерматома. Очаги поражения представлены отечной эритемой и сгруппированными на ее фоне пузырьками с серозным содержимым.

Типичной локализацией высыпаний чаще всего является зона иннервации кожи от II грудного до II поясничного сегмента, но у детей в процесс могут вовлекаться участки, иннервируемые черепными и крестцовыми нервами. При поражении V пары черепных нервов (тройничного нерва) возможно поражение его ветвей. При вовлечении верхней ветви наблюдаются кожные изменения на волосистой части головы, в области лба, носа, глаз, при поражении средней ветви — в области щек, неба, при поражении нижней ветви — в области нижней челюсти, на языке. При поражении VII пары черепных нервов (лицевого) наблюдаются высыпания в наружном слуховом проходе.

Возникновение атипичных форм ОГ обусловлено выраженными нарушениями иммунной реактивности и сопровождается появлением геморрагических, язвенно-некротических (хронические язвенные очаги), гангренозных элементов, а также тенденцией к диссеминации [16].

Буллезная форма сопровождается формированием на коже наряду с типичными везикулами многокамерных пузырей с серозным содержимым, которые подсыхают медленнее, чем обычно, и образуют корочку, или, вскрываясь, превращаются в очаги с эрозивной поверхностью. При буллезной форме самостоятельно образовавшиеся пузырьки, быстро увеличиваясь по периферии, за счет цитопатического действия вируса могут сливаться в большие пузыри.

При геморрагической форме на 2—3-й день болезни содержимое пузырьков имеет геморрагический характер при одновременном появлении петехий и крупных кровоизлияний на коже и слизистых оболочках. Корочка, образующаяся при этой форме, имеет черный цвет и погружена в кожу. Эта форма болезни наблюдается у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, при васкулитах, болезни Верльгофа и других тяжелых состояниях, сопровождающихся выраженным иммунодефицитом.

Для гангренозной формы характерно образование очагов некроза в зоне высыпаний. В начале заболевания после появления везикул вокруг некоторых из них формируются гангренозные ободки, распространяющиеся по периферии. После вскрытия полостных элементов на их месте образуется некротический струп, при отторжении которого обнажаются долго не заживающие язвы различной глубины с подрытыми краями. Для этой формы характерна выраженная интоксикация и высокая летальность.

Генерализованная форма возникает у больных с выраженным иммунодефицитом разной этиологии, например, на фоне терапии иммунодепрессантами, а также ослабленных тяжелыми заболеваниями (ВИЧ-инфекция, онкогематологические заболевания и др.). Течение болезни очень тяжелое, что обусловлено поражением нервной системы и внутренних органов, и нередко приводит к летальному исходу.

Осложнения ОГ многообразны и могут вовлекать не только кожу, но и нервную систему, а также внутренние органы. По разным данным, осложнения развиваются у 13—26% больных [17].

В подавляющем большинстве случаев, включая типичные и атипичные формы болезни, такой важный симптом как боль предшествует появлению высыпаний или возникает сразу после их формирования. Согласно современным представлениям, болевой синдром при ОГ имеет три фазы: острую, подострую и хроническую. Боль при острой герпетической невралгии возникает в продромальный период и сохраняется в течение 30 дней. Подострая фаза характеризуется персистированием боли от 30 до 120 дней. По определению Международного герпетического форума, постгерпетическую невралгию (ПГН) определяют как боль, сохраняющуюся более 4 месяцев после начала продромального периода заболевания [2].

ПГН является наиболее распространенным осложнением ОГ [2, 18], она также может стать причиной физической, трудовой и социальной дезадаптации и таким образом негативно повлиять на качество жизни [19, 20].

Установлена корреляция развития ПГН с локализацией высыпаний. Так, наименьшая вероятность развития ПГН при поражении дерматомов области крестца, поясницы, а также нижней челюсти. При поражении грудных дерматомов риск умеренный. Наибольшая же вероятность развития ПГН при локализации поражения в области плечевого сплетения и в зоне иннервации тройничного нерва, в особенности его глазной ветви. К факторам, характеризующимся высокой вероятностью развития ПГН, относятся также выраженная боль, возникшая еще в продромальном периоде, распространенные высыпания, возникновение заболевания на фоне сниженной иммунной реактивности и пожилой возраст [19, 21].

Осложнения со стороны нервной системы многообразны и включают помимо ПГН такие расстройства, как энцефалит, миелит, инсульт, потеря или снижение остроты зрения при поражении глазного яблока [17].

Диагноз ОГ базируется преимущественно на типичной клинической картине заболевания. Лабораторная диагностика включает обнаружение ДНК вируса герпеса 3-го типа методами амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР-RT) и исследование уровня антител (Ig G) к ВГ-3 в динамике.

В 2010 г. в Российской Федерации при тесном сотрудничестве ведущих дерматовенерологов и невропатологов Российской Федерации разработаны и опубликованы Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по обследованию и лечению пациентов с опоясывающим герпесом [2].

В соответствии с этим документом при лечении ОГ должны быть назначены этиотропные противовирусные препараты. Медикаментозная терапия может быть проведена одним из следующих препаратов — ацикловиром, валацикловиром или фамцикловиром.

В соответствии с инструкцией по применению препарата назначение ацикловира при беременности возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения у беременных женщин не проведено). Ацикловир проходит через плаценту. Данные об исходе беременности у женщин, принимавших ацикловир системного действия в I триместре беременности, не показали увеличения числа врожденных пороков у детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в наблюдение было включено небольшое количество женщин, достоверных и определенных выводов о безопасности ацикловира при беременности сделать нельзя. У кормящих также имеются ограничения в применении си-

стемных противовирусных препаратов. После приема ацикловира внутрь он определялся в грудном молоке в концентрациях, соотношение которых с концентрациями в плазме крови составляет 0,6—1,4. При таких концентрациях в грудном молоке дети, находящиеся на грудном вскармливании, могут получать ацикловир в дозе 0,3 мг/кг в сутки. Учитывая это, следует назначать ацикловир кормящим женщинам с осторожностью, только в случае необходимости [22].

В то же время, в соответствии с современными подходами к терапии, при возникновении ОГ вне беременности обязательным условием лечения является проведение системной противовирусной терапии. В такой ситуации представляются важным определение подходов к ведению беременных и кормящих женщин с ОГ, а также разработка критериев для назначения системных противовирусных препаратов у беременных и кормящих женщин.

Тактика ведения беременных при ОГ. Во время беременности высока активация латентной инфекции ВГ-3 в форме ОГ. По статистике заболеваемость ОГ среди беременных составляет 5—15 на 10 000 [8, 9]. Следует помнить, что беременная женщина — это иммунокомпрометированный пациент. Беременность вследствие особого иммунного статуса (угнетение клеточного иммунитета, наличие супрессивных факторов в плазме) может препятствовать естественной противовирусной резистентности и способствовать более агрессивному течению вирусной инфекции.

Собственные наблюдения больных ОГ в период с 2007 по 2010 г. позволили отметить увеличение доли пациентов молодого возраста (от 21 года до 32 лет) и, что особенно важно, в эту группу вошли и дети в возрасте 6, 7 и 9 лет. Всего под наблюдением находились 36 беременных и кормящих и 3 детей. У 29 женщин ОГ протекал с поражением 2 дерматомов и более. У 3 женщин отмечалось атипичное течение ОГ в виде буллезной формы, в остальных случаях ОГ протекал типично. Все пациенты были направлены на консультацию к дерматовенерологу после приема акушера-гинеколога. Предварительный диагноз у подавляющего большинства пациентов был поставлен правильно, цель консультации — подтверждение диагноза и выбор лечебной тактики. Трудности лечения такой категории пациентов, как беременные и кормящие женщины, вызваны известными ограничениями в применении всех этиотропных противовирусных препаратов (валацикловир, фамцикловир), исключением не является даже препарат с положительной историей применения — ацикловир.

С учетом высокого риска возникновения тяжелых осложнений при развитии ОГ предлагаем следующие показания к проведению системной терапии противовирусными препаратами при ОГ у беременных и кормящих женщин:

- поражение лица, слизистой рта, аурикулярной области;
- глубокие атипичные формы (буллезная, геморрагическая, гангренозная);
- выраженный болевой синдром как в периоде продромы, так и возникший при появлении высыпаний;
- осложненное течение настоящей беременности (токсикоз, анемия беременных, гестационный диабет, преэклампсия и т. д.);
- выраженные симптомы общей интоксикации (повышение температуры, увеличение регионарных лимфоузлов);
- вовлечение в процесс более одного дерматома.

Указание на наличие в анамнезе прерывания беременности, в качестве причины которого была доказана роль герпетической инфекции (в т.ч. ВПГ-1,2).

Осложнения периода беременности или послеродового периода бактериальной или вирусной природы.

Наличие соматических заболеваний, субкомпенсированных или протекающих с декомпенсацией.

Наличие соматических заболеваний, для лечения которых применяются препараты, обладающие иммуносупрессивным свойством (системные глюкокортикостероиды, в т.ч. ингаляционные, цитостатики, иммунобиологические препараты).

Полагаем, что при наличии перечисленных состояний системная терапия ацикловиром может быть назначена на любом сроке беременности. Эффективными дозами для этой категории пациентов следует считать дозы 10 мг/кг каждые 8 ч. при внутривенном введении или пероральный прием в дозе 800 мг 5 раз в сутки в течение не менее 7 сут.

В соответствии с современными медицинскими знаниями способом профилактики ветряной оспы и, возможно, ОГ, является вакцинация ранее не болевших пациентов, особенно женщин, что возможно на этапе планирования беременности. Вакцинация показана всем серонегативным женщинам репродуктивного возраста с рекомендацией предохраняться от беременности в течение 4 нед. после вакцинации.

Вакцинация женщин репродуктивного возраста против ветряной оспы в России особенно актуальна, поскольку специфический анти-VZV иммуноглобулин в стране не зарегистрирован, и в период беременности нет возможности специфической постэкспозиционной иммунопрофилактики ветряной оспы.

Помимо защиты от ветряной оспы вакцина, вероятно, способна снизить риск реактивации VZV, клинически проявляющейся как ОГ [24].

Таким образом следует заключить, что при возникновении во время беременности или в период кормления грудью клинических проявлений ОГ необходимо оценить показания к проведению системной терапии. При наличии таких показаний системная противовирусная терапия должна быть обязательно назначена. Единственным препаратом, применяемым для лечения ОГ в группе беременных и кормящих женщин, является этиотропный препарат — ацикловир.

Литература

1. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Практическое руководство СПб: Элби, 2002.
2. Опоясывающий герпес / под ред. А.А. Кубановой. — М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 24 с. — Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008; 57(RR-5): 1—30.
4. Баранов А.А. Стратегии контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вопросам профилактики ветряной оспы (W.A.V.E.) Вопр. совр. педиатр. 2010; 9: 3: 6—13.
5. CDC, National Immunization Program. Varicella. In: The Pink Book, Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 9th edition, 2006.
6. Galil K., Brown C., Lin F. et al. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 931—5.
7. Медицинская вирусология. Руководство под ред. Д.К. Львова. М: МИА 2008; 419—422.
8. 2.Breuer J., Whitley R. Varicella zoster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. Herpes 2007; 14: 2: 25—9.
9. Thomas S.L., Hall A.J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? Lancet Infect Dis 2004; 4: 26—33.
10. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 343: 1548—51.
11. NACI. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. Can Commun Dis Rep 2004; 30: 1—26.
12. Nathwani D., Maclean A., Conway S. et al. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. J Infect 1998; 36: 1: 59—71.
13. Georgala S. Ветряная оспа. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М.Лотти; пер. с англ. М: МЕДпресс-информ, 2008; 736.
14. Gershon A.A. Varicella zoster virus: prospects for control. Adv Pediatr Infect Dis 1995; 10: 93—124.
15. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet 1994; 343: 1548—51.
16. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Фитцпатрику. Атлас- справочник. Второе русское издание. Пер. с англ. — М: «Практика», 2007; 1248.
17. Gnann J.W., Whitley R.J. Herpes zoster. New Engl J Med 2002; 347: 340—6.
18. Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre L. et al. (eds.) Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 10th edn. Washington DC: Public Health Foundation 2007: 175—96.
19. Dworkin R.H., Portenoy R.K. Pain and its persistence in herpes zoster. Pain 1996; 67: 241—51.
20. Schmader K., Gnann J.W., Watson C.P. The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. J Infect Dis 2008; 197: 2: 207—15.
21. Mounsey A.L., Matthews L.G., Slawson D.C. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and Management. AFP 2005; 72: 1075—1080.
22. Инструкция по медицинскому применению препарата ацикловир.
23. Burgess M.A., Cossart Y.E., Wilkins T.D. et al. Varicella vaccination of health-care workers. Vaccine 1999; 17: 765—9.
24. Hambleton S., Steinberg S.P., LaRussa P.S. et al. Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. J Infect Dis 2008; 197: 2: 196—9.

УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ РИБАВИРИНА
В ФОРМЕ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

ДЕВИРС®
рибавирин
крем для наружного применения 7,5 % 15 г

- Синергический эффект в отношении возбудителя (при совместном применении с системной терапией)
- Преодоление резистентности к основной терапии
- Быстрое купирование рецидива
- Отсутствие резорбтивного действия

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

ЗАО «Вертекс» Россия, 199026, Санкт-Петербург, В. О., 24-Линия, д. 27А, т./ф.: +7 (812) 329-30-42
Горячая линия: **8-800-2000-305 (звонок по России бесплатный) www.vertex.spb.ru**

Лечение «дерматита отмены» после применения топических глюкокортикостероидов с использованием активированного цинка пиритиона

Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская

Treatment of 'withdrawal dermatitis' after application of topical glucocorticosteroids with the use of activated zinc pyrithione

YU.N. PERLAMUTROV, K.B. OLKHOVSKAYA

об авторах:

Ю.Н. Перламутров — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва

К.Б. Ольховская — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, Москва

Представлены результаты исследования эффективности препарата Скин-кап при лечении «дерматита отмены» после использования топических глюкокортикостероидов.

Под наблюдением находились 46 больных с наличием в анамнезе применения топических глюкокортикостероидов на кожу лица, которые в зависимости от проводимой терапии были разделены на две группы. Эффективность лечения оценивалась на основании динамики показателей дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).

Сравнительное изучение эффективности терапии с использованием крема Скин-кап и неспецифических противовоспалительных препаратов показало наибольшую эффективность при применении активированного пиритиона цинка, что выражалось в достоверно более интенсивном снижении показателей ДИШС и отдельных субъективных и объективных признаков воспалительной реакции.

Хорошие результаты, полученные в исследовании, обосновывают целесообразность назначения препарата Скин-кап при лечении больных с симптомами «дерматита отмены», что способствует более легкому течению и быстрой ликвидации воспаления. Применение крема, содержащего активированный пиритион цинка, позволяет избежать назначения системных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: **«дерматит отмены», крем Скин-кап, переносимость, побочные реакции, разрешение воспалительной реакции, топические глюкокортикостероиды, эффективность.**

The authors present the results of a study of efficiency of Skin-Cap in treatment of 'withdrawal dermatitis' after application of topical glucocorticosteroids.

The study involved 46 patients who had topical corticosteroids applied on their face skin in the anamnesis, who were divided into two groups depending on the therapy. The efficiency of treatment was assessed based on the dynamics of the Dermatological Index of Symptom Scale (DISS).

A comparative assessment of the efficiency of treatment with the use of the Skin-Cup cream and non-specific anti-inflammatory drugs showed the highest efficiency of application of activated zinc pyrithione, which was became apparent in reliably more intensive reduction of the DISS and certain subjective and objective symptoms of the inflammatory reaction.

Good results of the study substantiate the expediency of administration of Skin-Cap in treatment of patients with symptoms of 'withdrawal dermatitis' as this drug facilitates the course of the disease and results in faster elimination of the inflammation. Application of the cream containing activated zinc pyrithione makes it possible to avoid administration of system drugs.

Key words: **'withdrawal dermatitis', Skin-Cup cream, tolerance, adverse reactions, elimination of the inflammatory reaction, topical glucocorticosteroids, efficiency.**

© Ю.Н. Перламутров и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: 8 (499) 973-36-50

Топические глюкокортикостероидные (ТГКС) препараты, впервые введенные в клиническую дерматологическую практику в начале 50-х годов XX века, произвели поистине революцию в лечении воспалительных заболеваний кожи. В 1952 г., спустя год после синтеза гидрокортизона, Sulzberger впервые показал эффективность применения ТГКС. Спустя 2—3 года появились галогенизированные стероиды, обладающие значительно более мощной активностью. Дальнейшее совершенствование молекулы синтетических глюкокортикоидов и разработка разнообразных по составу и предназначению основ как содержащих галогены, так и без них сделали наружную терапию кортикостероидами ведущим компонентом лечения большинства дерматозов [1].

Противовоспалительный эффект местных глюкокортикоидов в коже достигается различными путями, но наибольшее значение имеет механизм, опосредованный цитозольными рецепторами. Суть процесса состоит в том, что гормон-рецепторный комплекс, проникая в ядро клетки-мишени кожи, увеличивает экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов, которые ингибируют активность лизосомальной фосфолипазы А2. Это приводит к уменьшению высвобождения из мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и образования из нее медиаторов воспаления — простагландинов и лейкотриенов [2, 3].

Глюкокортикоиды способствуют нейтрализации эффектов гистамина и серотонина в коже, понижают чувствительность нервных окончаний к нейропептидам и гистамину. Препараты этой группы тормозят синтез интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и прочих провоспалительных цитокинов, миграцию эозинофилов, а также индуцируют апоптоз Т-лимфоцитов и других эффекторных клеток, что способствует уменьшению сосудистой проницаемости и дает сосудосуживающий эффект, потенцируемый катехоламинами [4].

Одновременно те же эффекты ТГКС обеспечивают снижение местных и общих иммунных реакций, патологическое расширение сосудов дермы после отмены препаратов и атрофию эпидермиса, которая обусловлена апоптозом клеток, составляющих как воспалительный инфильтрат, так и структурные компоненты кожи [5].

Побочные эффекты от применения современных ТГКС развиваются редко, однако при бесконтрольном применении данных препаратов может наблюдаться формирование атрофии, стрий, депигментации и телеангиэктазий. Наиболее часто осложнения возникают в результате использования мазей и кремов, содержащих глюкокортикостероиды, на кожу лица, проявляясь периоральным или периорбитальным дерматитом, а также стойким расширением сосудов дермы [6, 7].

Формирование «дерматита отмены» обусловлено множеством факторов: активизацией условно-патогенной флоры в результате снижения активности местного иммунного ответа, истончением кожи лица, дисфункцией сальных желез и парадоксальной реакцией в ответ на действие ТГКС с формированием инфекционнозависимых аллергических процессов. Вероятно, в дополнение ко всему одной из наиболее значимых причин данного состояния является влияние ТГКС на стимуляцию роста грибов рода Malassezia, которые обладают выраженными антигенными свойствами [8].

Лечение «дерматита отмены», как правило, заключается в назначении системных антигистаминных и десенсибилизирующих препаратов, средств с антибактериальной активностью и индифферентных наружных препаратов. Учитывая основные патогенетические аспекты формирования «дерматита отмены» при использовании ТГКС, становится очевидным, что назначение лекарственного препарата для местного применения, оказывающего антибактериальное, противогрибковое и противовоспалительное действие, не содержащего глюкокортикостероидов, является наиболее оптимальным для быстрого купирования воспалительной реакции. Вышеперечисленными свойствами обладают лекарственные средства, содержащие цинк [9].

Противовоспалительный эффект цинка известен с давних пор. Однако соли цинка (сульфат или его окись) являются нестабильными соединениями, в результате чего они распадаются на неактивные молекулы, не успев достичь клеточного инфильтрата в глубоких слоях эпидермиса и дермы, в отличие от современных препаратов для местного применения, содержащих глюкокортикостероиды. Препарат Скин-кап содержит активированный пиритион цинка (ЦП), который является активным метаболитом цинка. Стабильность молекулы ЦП была достигнута путем воздействиям электромагнитного излучения, в результате чего связи между кислородом, серой, азотом и цинком обрели прочность и Скин-кап всасывается в кожу, не распадаясь, проникая в более глубокие слои и длительно там присутствуя. Таким образом, свойство препарата определяется не только ионами цинка, а и молекулой в целом [10, 11].

Известно, что активированный ЦП обладает противовоспалительными свойствами за счет индукции апоптоза эффекторных клеток. Некоторые авторы полагают, что он может связываться с фактором транскрипции, в результате чего ЦП проникает в ДНК клеток и способствует изменению синтеза белка (механизм, идентичный механизму действия глюкокортикостероидов). В любом случае в исследованиях как in vitro, так и in vivo было показано, что не позднее чем через 48 ч. после применения Скин-капа снижается количество лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток [12, 13].

Помимо этого за счет присутствия в молекуле цинка, кислорода и серы Скин-кап способен связываться с фосфолипидами, нарушать проницаемость мем-

бран и вызывать деполяризацию клеток, что приводит к снижению АТФ. Нарушение основных ферментативных процессов на мембранах приводит к гибели бактерий и грибов [14, 15].

Цель исследования — определение эффективности препарата Скин-кап при лечении «дерматита отмены» после использования ТГКС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 46 больных (31 женщина и 15 мужчин), ранее бесконтрольно применявших ТГКС на кожу лица (от 20 дней до 14 лет). Причины начала использования мазей и кремов, содержащих стероиды, были различными: в 80,56% случаев (29 человек) — это наличие атопического дерматита или себорейной экземы. При этом у 33 (71,74%) больных явления дерматоза носили преимущественно локализованный характер — с поражением кожи лица, волосистой части головы и верхней части туловища. Анализ клинических проявлений и анамнестических данных показал, что формирование «дерматита отмены» при прекращении использования ТГКС воспринимается пациентами как обострение основного заболевания и не трактуется ими как осложнение от проводимой терапии. 13 (28, 26%) человек применяли кортикостероидные средства по причине простого контактного или аллергического дерматита. В основном эти больные использовали галогенизированные препараты 2-го и 3-го поколения, в результате чего даже непродолжительный курс лечения (от 10 до 20 дней) привел к стероидной зависимости.

Анализируя половую принадлежность больных с признаками «дерматита отмены» ТГКС, было установлено, что данному состоянию больше подвержены женщины. По всей вероятности это связано с особенностями гормональной регуляции деятельности сальных желез и более тонкой кожей лица.

Все больные были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. В 1-й группе (n = 20; 12 женщин и 8 мужчин) применялась традиционная методика лечения: местно — индифферентные смягчающие крема, системно — антигистаминные (дезлоратадин и левоцитеризин) и десенсибилизирующие (тиосульфат натрия и хлорид кальция) средства в течение 10 дней. Средняя продолжительность применения ТГКС в этой группе составляла 7,8 ± 2,6 года.

Во 2-й группе больных (n = 26; 19 женщин и 7 мужчин) в качестве монотерапии был назначен крем Скин-кап 2 раза в день до полного разрешения высыпаний на коже лица. При анализе длительности использования средств, содержащих ТГКС, средние показатели составили 8,3 ± 3,1 года.

Оценка терапевтического эффекта проводилась при помощи дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС) [16].

Результаты и обсуждение

Анализ признаков возникновения «дерматита отмены» позволил констатировать, что начало симптомов данного состояния приходится на 3—4-й день с пиком клинической симптоматики на 6—8-й день после прекращения использования ТГКС. Проявления симптомов стероидной зависимости в двух группах были различными.

В 1-й группе больных через 3 дня после отмены ТГКС регистрировалась ярко выраженная воспалительная реакция на коже лица, что выражалось преимущественно отеком, экссудацией, эритемой и зудом. К 5-му дню лечения интенсивность симптомов снизилась от 20 до 30% и к 15-му дню отмечалось сохранение эритемы и зуда у 4 больных (табл. 1).

Во 2-й группе на фоне применения крема Скин-кап интенсивность клинических проявлений «дерматита отмены» на 3-й день после отмены стероидных препаратов была меньше по сравнению с 1-й группой в среднем в 2 раза. Воспалительные признаки разрешались значительно интенсивнее, и через 2 нед. отмечался незначительный зуд только у 1 пациента (табл. 2).

Переносимость препарата Скин-кап можно охарактеризовать как «хорошую», незначительно выраженное чувство жжения после нанесения крема отмечалось у 6 больных и носило транзиторный характер, что не потребовало отмены терапии.

При анализе динамики показателей ДИШС были получены неравнозначные результаты, так как в группах сравнения определялись достоверные различия в средних показателях индекса через 3 дня после отмены ТГКС (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1 **Динамика симптомов воспаления у больных 1-й группы (в баллах)**

День	Отек	Экссудация	Эритема	Папулы	Зуд
3	1,32 + 0,1	2,35 + 0,14	3,27 + 0,1	1,1 + 0, 3	3,25 + 0,05
5	1,01 + 0,01	1,04 + 0,01	2,46 + 0,01	1,03 + 0,01	2,67 + 0,1
10	0	0	1,57 + 0,02	0,6 + 0,01	1,95 + 0,3
15	0	0	0,7 + 0,1	0	0,87 + 0,1

ТАБЛИЦА 2 **Динамика симптомов воспаления у больных 2-й группы (в баллах)**

День	Отек (баллы)	Экссудация (баллы)	Эритема (баллы)	Папулы (баллы)	Зуд (баллы)
3	0,12+0,01	0,19+0,02	1,36+0,2	0,8+0,01	1,67+0,02
5	0	0,04+0,01	1,06+0,01	0,3+0,01	1,09+0,3
10	0	0	0,34+0,02	0	0,12+0,01
15	0	0	0	0	0,1+0,001

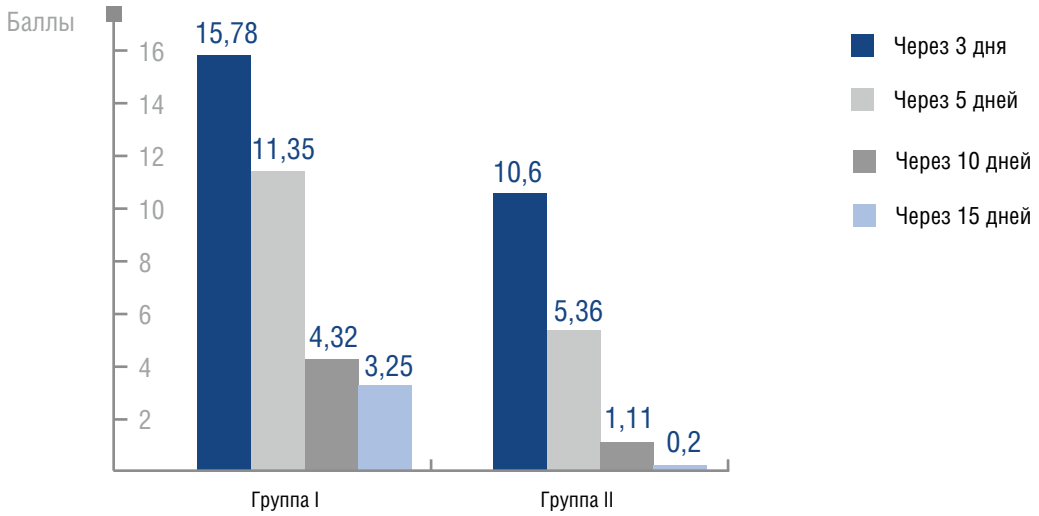


Рис. Динамика средних значений ДИШС на фоне терапии

Оценка данных, представленных на рис. 1, иллюстрирует, что «дерматит отмены» при использовании крема Скин-кап проявляется менее интенсивно, чем при лечении неспецифическими противовоспалительными препаратами и наружными индифферентными препаратами, а динамика клинических проявлений воспалительной реакции на коже лица разрешается в среднем в 2 раза быстрее.

Вывод

Таким образом, применение препарата Скин-кап при лечении больных с симптомами «дерматита отмены» способствует более легкому течению и быстрой ликвидации явлений воспаления. Наиболее важно отметить тот факт, что применение крема, содержащего активированный ЦП, позволяет избежать назначения системных лекарственных препаратов.

Литература

1. Игнатьев Д.В., Кочергин Н.Ф. Местные кортикостероиды в практике врача-дермтолога. Особенности гидрокортизона бутирата (локоида). Приложение Consillium medicum, Дерматология. 2007; 1: 51—58.
2. Roumestan C., Henriquet C., Bousquet J. et al. Fluticasone propionate and mometasone furoate have equivalent transcriptional potencies. Clinical Exp Allergy 2003; 33: 895—901.
3. Green C., Colquitt J.L., Kirby J. et al. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. Health Technological Assessment 2004; 8: 47.
4. Филимонкова Н.Н., Чуверова К.А., Ян И.А. Наружная терапия больных псориазом. Клин. дерматол. и венерол. 2009; 2: 51—53.
5. Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А. К вопросу о местной кортикостероидной терапии. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2001; 2: 28—31.
6. Кутасевич Я.Ф. Современные подходы к применению топических глюкокортикостероидов. Дерматология и венерология. 2000; 1: 95—99.

7. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Локоид в терапии хронических воспалительных заболеваний кожи у детей. Педиатрия. 2006; 3: 56—60.
8. Мокроносова М.А., Глушакова А.М., Голышева Е.В., Обоснование отсутствия синдрома отмены препарата Скин-кап: антимикотическая активность цинка пиритиона. Клин. дерматол. и венерол. 2008; 5: 69—72.
9. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н., Капустина Е.Ю. Наружное лечение атопического дерматита у детей. Педиатрия. 2007; 86 (2): 97.
10. Ermolayeva E., Sanders D. Mechanism of pyrithione-induced membrane depolarization in Neurospora crassa. Applied Environmental Microbiology 1995; 61(9): 3385—3390.
11. Dinning A.J., Al-Adham I.S., Eastwood I.M. et al. Pyrithione biocides as inhibitors of bacterial ATP synthesis. Journal Applied Microbiology 1998; 85(1): 141—146.
12. Mann J.J., Fraker P.J. Zinc pyrithione induces apoptosis and increases expression of Bim. Apoptosis 2005; 10(2): 369—379.
13. Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Молокова А.В. Апоптоз клеток-мигрантов кожи у детей с атопическим дерматитом на фоне применения крема Скин-кап. Аллергология. 2006; 3: 7—11.
14. Волкова Е.Н. Атопический дерматит. Лечащий врач. 2006; 9: 22—29.
15. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии. Consilium Medicum. 2001; 3(4): 176—184.
16. Кочергин Н.Г., Новоселов В.С., Белоусова Т.А. Индекс шкалы симптомов в дерматологической практике. Региональная конференция «Актуальные вопросы дерматологии, микологии, заболеваний, передаваемых половым путем». Иркутск, 1998: 21—22.

Надежный выбор для здоровья кожи!

Активное вещество —
цинк пиритион активированный

*эффективность значительно выше, чем у традиционных препаратов на основе цинка**

- **Оказывает мощное патогенетическое воздействие на воспаление**
- **Обладает противогрибковой и антибактериальной активностью**
- **Не содержит гормонов, не обладает присущими им побочными действиями**
- **Может применяться у детей с 1 года**
- **Разнообразие форм выпуска позволяет индивидуально выбирать оптимальную форму для каждого пациента с экземой, атопическим дерматитом, псориазом и себорейным дерматитом**

СКИН-КАП

www.skin-cap.ru

* Скрипкин Ю.К., Петровский Ф.И., Феденко Е.С., и др. Активированный пиритион цинка («Скин-кап»). Механизмы действия. Клиническое применение// Росс. аллергол. ж. - 2007. - Т.3. - С. 70 - 75.

Отпускается без рецепта врача

Произведено «Хеминова Интернасьональ, С.А.» Мадрид, Испания для ООО «Инвар», Россия, www. invar.ru
Товар сертифицирован.
Регистрационное удостоверение №П N012231/02 от 07.07.2008, ПN012231/03 от 11.01.2010

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Лечение больных псориазом в случаях резистентности к инфликсимабу

М.М. Бутарева, Л.Ф. Знаменская, А.А. Мартынов

Treatment of patients suffering from psoriasis in cases of resistance to Infliximab

M.M. BUTAREVA, L.F. ZNAMENSKAYA, A.A. MARTYNOV

об авторах:

М.М. Бутарева — к.м.н., зав. дневным стационаром ФГБУ ГНЦДК Минздравсоцразвития России

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., зав. отделом дерматологии ФГБУ ГНЦДК Минздравсоцразвития России

А.А. Мартынов — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ ГНЦДК Минздравсоцразвития России

Приведены случаи из клинической практики эффективного использования преформированных физических факторов — общих ПУВА-ванн в лечении больных псориазом, ранее получавших терапию антицитокиновым препаратом инфликсимаб (Ремикейд).

Ключевые слова: **биологические препараты, инфликсимаб, лечение, общие ПУВА-ванны, псориаз, Ремикейд, эффективность терапии.**

The authors describe cases from the clinical practice of efficient use of preformed physical factors, general PUVA baths, in treatment of psoriasis patients who have previously received treatment with Infliximab, an anti-cytokine drug (Remicade).

Key words: **biological drugs, Infliximab, treatment, general PUVA baths, psoriasis, Remicade, treatment efficiency.**

Согласно данным официальной государственной статистики, в 2010 г. было зарегистрировано 6 885 512 заболеваний кожи и подкожной клетчатки с диагнозом, установленным впервые в жизни; показатель заболеваемости данной патологией составил 4851,9 на 100 000 населения.

Показатель заболеваемости псориазом среди взрослого населения в 2010 г. остается на уровне 2009 г. и составляет 75,4 на 100 000 населения. Наиболее высокий показатель заболеваемости псориазом регистрируется среди возрастной группы 15—17 лет и составляет 118,2 и 128,2 на 100 000 населения в 2009 и 2010 г. соответственно. В данной возрастной группе наблюдается увеличение заболеваемости в 2010 г. по сравнению с 2009 г. на 8,5% [1, 2].

Наибольшую группу больных хроническими дерматозами, получавших лечение в дневном стационаре ФГУ ГНЦДК Минздравсоцразвития России в 2010 г., также как и в предыдущий период с 2007 по 2009 г., составили больные распространенным псориазом и/или псориатическим артритом — 239 пациентов (см. таблицу).

Медицинская помощь больным распространенным псориазом и псориатическим артритом в дневном стационаре центра оказывается с учетом плановых объемов предоставления высокотехнологичной медицинской помощи за счет ассигнований федерального бюджета в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 31.12.2010 № 1248 «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 г. высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета» и/или специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета, осуществляемой в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 16.04.2010 № 243н [3, 4].

Указанными нормативно-правовыми актами установлено, что высокотехнологичная медицинская помощь в рамках государственного задания и специ-

© М.М. Бутарева и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: butareva@cnikvi.ru

ТАБЛИЦА **Распределение больных, леченных в дневном стационаре Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии, по нозологиям, абс., (%)**

Заболевание кожи	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Распространенный псориаз, псориатический артрит	178 (67, 9)	211 (66,1)	193 (69,9)	239 (79,9)
Атопический дерматит	47 (17,9)	56 (17,6)	54 (19,6)	26 (8,7)
Т-клеточная лимфома кожи	8 (3,1)	12 (3,8)	—	1 (0,3)
Истинная пузырчатка	6 (2,3)	5 (1,6)	—	3 (0,9)
Локализованная склеродермия	11 (4,2)	10 (3,1)	9 (3,3)	6 (1,8)
Красный плоский лишай	4 (1,5)	3 (0,9)	5 (1,8)	3(0,9)
Другие дерматозы	8 (3,1)	22 (6,9)	15 (5,4)	21(7)

ализированная медицинская помощь предоставляется в соответствии со стандартами высокотехнологичной (специализированной) медицинской помощи федеральными учреждениями, имеющими лицензию на медицинскую деятельность в части выполнения работ (услуг) по оказанию специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи.

Большинство пациентов, находящихся на лечении в дневном стационаре центра, получают общепринятые методы системной терапии — различные виды УФ-облучения средневолнового и длинноволнового спектра (узкополосная средневолновая УФ-терапия, общая ПУВА-терапия, общие ПУВА-ванны), цитостатическую (метотрексат), иммуносупрессивную (циклоспорин А) терапию, синтетические ретиноиды.

В ряде случаев при наличии среднетяжелого или тяжелого псориатического процесса, резистентного к проводимому ранее лечению, и/или в случае активного псориатического артрита пациенты получают лечение антицитокиновым препаратом инфликсимаб (Ремикейд). Инфликсимаб зарегистрирован в России для лечения псориатического артрита в апреле 2005 г., для лечения псориаза в апреле 2006 г. и вошел в перечень лекарственных средств для дополнительного льготного обеспечения граждан, имеющих право на государственную социальную помощь (приказ № 2578-Пр/05 от 15.11.2005) [5].

Инфликсимаб — селективный антагонист фактора некроза опухоли-α, представляет собой химерные моноклональные антитела, состоящие из вариабельной области высокоаффинных нейтрализующих мышиных моноклональных антител к фактору некроза опухоли-α, соединенных с фрагментом молекулы IgG_1 человека, занимающего 2/3 молекулы антитела и обеспечивающего эффекторные функции.

Инфликсимаб вводится внутривенно в дозе 5 мг на 1 кг массы тела как в режиме монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом. Длительность инфузии составляет 2 ч. Вливание проводят на 0, 2, 6-й неделе, далее каждые 8 нед.

Эффективность инфликсимаба продемонстрирована в многочисленных многоцентровых рандомизированных международных исследованиях [6, 7]. В большинстве случаев применение препарата приводит к быстрому стойкому улучшению со стороны кожного и суставного процесса при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Препарат используется длительно. Однако у части пациентов не отмечается выраженного положительного ответа на инфликсимаб либо развиваются побочные эффекты, требующие отмены препарата [8].

Приводим собственные наблюдения двух пациентов, получавших ранее лечение препаратом инфликсимаб.

Пациентка О., 63 лет, поступила в дневной стационар ГНЦДК с направительным диагнозом: «распространенный псориаз», с жалобами на высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом.

Страдает псориазом в течение 35 лет. Первые высыпания появились на коже разгибательной поверхности коленных суставов, были представлены, со слов больной, «пятнами розового цвета», при обращении в кожно-венерологический диспансер по месту жительства был поставлен диагноз «распространенный псориаз». Пациентка наблюдалась в КВД, где проводилась дезинтоксикационная, гипосенсибилизирующая терапия; наружно использовала различные глюкокортикостероидные мази, препараты, содержащие нафталан, салициловую кислоту, цинка пиритион с временным положительным эффектом. В течение 30 лет процесс носил ограниченный характер. В октябре 2008 г. после стресса отметила резкое обострение со стороны кожного процесса, высыпания распространились на кожу туловища, верхних конечностей, волосистой части головы, в связи с чем была госпитализирована в Городскую клиническую больницу

№ 14 им. Короленко, где был назначен инфликсимаб в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Проведено 6 инфузий, согласно инструкции по применению препарата, последняя — в мае 2009 г. После первых двух инфузий инфликсимаба пациентка отметила положительную динамику со стороны кожного процесса в виде неполного регресса высыпаний. После 4-й инфузии состояние кожного процесса резко ухудшилось, появились новые высыпания на коже туловища и конечностей. После 5-й и 6-й инфузий положительной динамики со стороны псориатического процесса не наблюдалось, отмечала появление новых высыпаний и увеличение в размерах имеющихся бляшек, в связи с чем препарат инфликсимаб был отменен.

Через 3 мес. после отмены инфликсимаба (при поступлении в ГНЦДК) процесс носил распространенный характер. Высыпания локализовались на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей и были представлены папулезными и бляшечными элементами бледно-розового цвета, размером от 2 мм до 6 см в диаметре, с умеренной инфильтрацией и обильным среднепластинчатым шелушением. На коже волосистой части головы, в затылочной области, располагалась бляшка красного цвета 7 см в диаметре с плотно прилегающими серебристо-белыми чешуйко-корками на поверхности. На кистях и стопах отмечались умеренно инфильтрированные бляшки с выраженным шелушением.

Проведены лабораторные исследования: в общем анализе крови и мочи все показатели в пределах физиологической нормы; в биохимическом анализе крови аланинаминотрансфераза 38,1 Е/л (при норме до 37 Е/л), остальные показатели в пределах референсных значений.

Пациентка получила следующее лечение: 22 процедуры общих ПУВА-ванн с раствором аммифурина, 17 процедур локальной фотохимиотерапии на кожу волосистой части головы и 16 процедур локальной фотохимиотерапии на конечности с режимом 4 раза в неделю, гепатопротекторы, гипосенсибилизирующую, дезинтоксикационную терапию. Наружно: 2%, 5% салициловая мазь, 3%, 10%, 20%, 30% нафталановая мазь, 10% мазь с мочевиной.

Локальный статус при выписке: высыпания, локализованные на коже верхних, нижних конечностей, спины, головы полностью разрешились. Сформировался равномерный бронзовый загар.

Пациентка выписана в состоянии клинического выздоровления. Ремиссия составила 9 мес.

Пациент К., 52 лет, поступил в дневной стационар ФГБУ ГНЦДК Минздравсоцразвития 09.09.2008 г. с жалобами на распространенные высыпания, сопровождающиеся умеренным зудом.

Считает себя больным в течение 24 лет, когда впервые появились высыпания в виде «бляшек красного цвета» на коже височных областей волосистой части головы и разгибательной поверхности локтевых суставов. Обратился в КВД по месту жительства, где впервые был установлен диагноз «распространенный псориаз» и назначена наружная терапия глюкокортикостероидными средствами с положительным эффектом. С 1984 по 1989 г. пациент самостоятельно использовал различные наружные средства с кратковременным положительным эффектом. В 1989 г. получил 3 процедуры гемосорбции с незначительным положительным эффектом. С 1995 по 2002 г. дважды находился на лечении в клинике на Мертвом море с положительным эффектом. С 2002 по 2005 г. пациент жил в Египте. В этот период процесс был представлен единичными псориатическими бляшками. Весной 2007 г., в связи с резким обострением псориатического процесса, находился на лечении в клинике в Германии, где был назначен инфликсимаб в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Пациент получил 3 инфузии (1-я инфузия в апреле 2007 г., 2-я — в июне 2007 г., 3-я — в сентябре 2007 г.). После 1-й инфузии наблюдалось значительное улучшение со стороны кожного процесса: большинство высыпаний регрессировало, сохранялись дежурные бляшки на коже локтей и волосистой части головы. В течение полугода находился в состоянии клинической ремиссии. С марта 2008 г. постепенно стали появляться единичные псориатические бляшки на туловище, конечностях, волосистой части головы. Пациент самостоятельно приобрел препарат ремикейд. Была проведена 4-я инфузия в июле 2008 г. в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. С августа 2008 г. отмечается резкое ухудшение псориатического процесса.

Локальный статус на момент поступления: псориатический процесс носит распространенный характер. Высыпания локализованы на коже туловища, конечностей, волосистой части головы, паховых и подмышечных складок, передней поверхности шеи. Представлены псориатическими папулами и бляшками ярко-красного цвета, размером от 0,5 до 15 см, с выраженной инфильтрацией и крупнопластинчатым шелушением, преимущественно на поверхности элементов, локализованных на коже нижних конечностей и волосистой части головы.

Проведены лабораторные исследования: в общем анализе крови и мочи все показатели в пределах физиологической нормы; в биохимическом анализе крови прямой билирубин 6,28 мкмоль/л (при норме <5 мкмоль/л), остальные показатели в пределах референсных значений.

Заключение УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза: УЗИ признаки хронического панкреатита в стадии ремиссии. УЗИ признаки кисты левой почки.

Проводимая терапия: 28 процедур общих ПУВА-ванн с раствором аммифурина, 26 процедур локальной фотохимиотерапии на кожу волосистой части го-

ловы, неотигазон в дозе 10—20—25—10 мг/сут. в течение 32 дней, гепатопротекторы, антигистаминные препараты. Наружно: 2%, 5% мазь с мочевиной, 3% нафталановая мазь, 2% салициловая мазь, аэрозоль Скин-кап, крем Скин-кап, шампунь Скин-кап, шампунь Фридерм-рН баланс.

Локальный статус при выписке: на коже шеи, волосистой части головы, спины, верхних конечностей псориатические высыпания разрешились полностью. На коже живота сохраняются 2 папулезных элемента бледно-розового цвета, размером 0,4 мм. На коже левой голени сохраняется псориатическая бляшка розового цвета, размером до 3 см, с незначительной инфильтрацией.

Пациент выписан в состоянии, близком к клиническому выздоровлению. Ремиссия составила 15 мес.

Данные наблюдения свидетельствуют о том, что при назначении пациентам биологических препаратов необходимо строго соблюдать схему введения препарата согласно инструкции по применению препарата.

В случае отсутствия эффекта от биологической терапии пациентам показано назначение одного из общепринятых методов системной терапии, в том числе и преформированных физических факторов, которые способны оказать у данных больных выраженное терапевтическое действие.

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2009 г. Статистические материалы. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава. Москва, 2010.
2. Заболеваемость населения России в 2010 г. Статистические материалы. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава. Москва, 2011.
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 31.12.2010 № 1248 «О порядке формирования и утверждении государственного задания на оказание в 2011 г. высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 16.04.2010 № 243н «Об организации оказания специализированной медицинской помощи".
5. Приказ Росздравнадзора от 15.11.2005 № 2578-Пр/05 «Об утверждении перечня торговых наименований лекарственных средств».
6. Gottleeb A.B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 51: 534—542.
7. Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trail. Lancet 2005; 366: 1367—1374.
8. Cordiali-Fei P., Trento E., D'Agosto G. et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in sera and skin lesions. Ann N Y Sci. 2007 (Sep); 1110: 578—589.

Некролитическая эритема: казуистика?

М.М. Тлиш, М.И. Глузмин, Т.Г. Кузнецова

Necrolytic erythema: oddities

об авторах:
М.М. Тлиш — к.м.н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО КубГМУ, Краснодар
М.И. Глузмин — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО КубГМУ, Краснодар
Т.Г. Кузнецова — асс. кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО КубГМУ, Краснодар

Приведено наблюдение больной с клиническими проявлениями некролитической эритемы, ассоциированной с глюкагономой. Подробно представлены диагностические критерии заболевания. Формирование кожного синдрома при глюкагономе позволяет говорить об его нозологической специфичности.

Ключевые слова: **некролитическая эритема, глюкагонома, диагностика, нозологическая специфичность.**

Powered by monitoring a patient with clinical manifestations of erythema associated with nekroliticheskoyglyukagonomoy. The attention to the diagnostic criteria of the disease. Formation of cutaneous syndrome glyukagonomelets talk about its nosological specificity.

Key words: **nekroliticheskaya erythema glyukagonoma, diagnostic, nosological specificity.**

Манифестация кожных паранеопластических синдромов у пациентов среднего и пожилого возраста — первый и часто единственный признак злокачественной опухоли. Некролитическая мигрирующая эритема в 68% случаев является патогномоничным симптомом островково-клеточной опухоли из секретирующих глюкагон α-клеток поджелудочной железы — глюкагономы. Чаще заболевание развивается у женщин после 45 лет (в 5 раз чаще, чем у мужчин) [1, 2]. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют об отсутствии гендерных различий, а также об увеличении возраста диагностики заболевания до 60—70 лет [3, 4]. Предполагается, что при данной патологии патогенез кожных проявлений связан с гипоаминоацидемией, выделением цинка активно секретирующей опухолью, недостаточностью эссенциальных жирных кислот или гиперэкспрессией простагландинов, увеличением продукции арахидоновой кислоты в кератиноцитах под влиянием глюкагона [1]. Не исключено, что именно опухоль экспрессирует некий не идентифицированный субстрат, вызывающий кожный синдром. Это мнение основано на факте полного регресса кожных проявлений заболевания после радикальной резекции опухоли. Течение высыпаний циклическое, начинается с появления эритематозных пятен розового цвета с центрально расположенным пузырем с вялой покрышкой. При разрешении пузыря образуются корки или эрозивные мокнущие поверхности. Через 1—2 нед. начинается разрешение высыпаний с центра, вследствие чего образуются очаги с пигментацией в центре и периферической зоной эритемы, покрытой корками. Очаги имеют тенденцию к неправильному центробежному распространению, сливаются, образуя спиралевидные, кольцевидные, дугообразные фигуры, отграниченные от здоровой кожи фестончатым краем. Постепенно формируются серпегинирующие очаги в виде географической карты. Кожа кончиков пальцев рук красная, блестящая, местами эрозирована. Излюбленной локализацией высыпаний являются сгибательные поверхности конечностей, крупные кожные складки, периоральная область, кожа наружных половых органов и заднего прохода. Высыпания сопровождаются зудом, жжением, болезненностью. У 1/3 больных очаги поражения на коже сопровождаются высыпаниями на слизистых оболочках в виде глоссита, ангулярного хейлита, стоматита. Реже отмечаются признаки блефарита, дистрофии ногтей [2, 5, 6].

Наряду с дерматологическими симптомами имеются признаки изменений в психоэмоциональной сфере (депрессивное состояние, сонливость, затруд-

© М.М. Тлиш и соавт., 2011 Контактная информация: 8 (861) 255-04-44

нение концентрации внимания) и неврологические расстройства (атрофия зрительного нерва, дизартрия, атаксия, гиперрефлексия) [1, 2, 4]. Пациенты предъявляют жалобы на снижение массы тела при отсутствии значительной анорексии, боли в животе, тошноту, рвоту, запоры, у 15% больных наблюдаются диарея [1, 2], эпизодическое недержание мочи и кала. Возможно развитие алопеции, сахарного диабета, рецидивирующего немотивированного тромбоза глубоких вен [1, 5, 6].

Достоверным диагностическим критерием заболевания является значительное повышение уровня глюкагона первой и второй фракции — от 510 до 9600 пг/мл (норма 50—150 пг/мл). Для установления диагноза используются ультразвуковое исследование (УЗИ), селективная ангиография, компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография, тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли поджелудочной железы. Паранеопластическую природу поражения кожи позволяет подтвердить повышение уровня раково-эмбрионального антигена, хорионического гонадотропина, развитие гипоаминоацидемии, уменьшение уровня цинка в плазме крови.

Лечение может быть специфическим и симптоматическим. Специфическая терапия заключается в хирургическом удалении опухоли или противоопухолевой химиотерапии. Следует учитывать, что глюкагонома является высокодифференцированной и вялотекущей опухолью, а потому часто оказывается малочувствительной к химиотерапии [7]. Симптоматическая терапия направлена на стабилизацию клинических проявлений и изменений лабораторных показателей, регресс высыпаний, стабилизацию индекса массы тела, профилактику венозных тромбозов и тромбоэмболий, инфекционных осложнений. Больным рекомендуется высококалорийная диета, адаптированная по эссенциальным фосфолипидам, витаминному и минеральному составу. Целесообразно назначение препаратов цинка, смеси аминокислот, раствора глюкозы, кровезаменителей, переливания крови, антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, индукторов интерферона, антикоагулянтов.

В связи с редкостью заболевания и возможными диагностическими ошибками приводим собственное наблюдение.

Больная Д., 64 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже лица, губ, паховых складок, перианальной области, зуд, сухость во рту, выраженное похудание, слабость.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа, тяжелая форма, стадия субкомпенсации; диабетическая ангиоретинопатия и ангиопатия нижних конечностей, сенсорно-моторная полинейропатия конечностей; послеоперационный гипотиреоз, стадия медикаментозной компенсации; ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения III функционального класса; состояние после инфаркта миокарда (2008 г); гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, хроническая сердечная недостаточность III ФК; состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (2008 г); кисты почек.

Считает себя больной с 2006 г., когда впервые появились высыпания на коже лица, паховых областей. Обратилась к дерматологу по месту жительства, где был поставлен диагноз «кандидоз». Проводилось безуспешное лечение: флюкостат, крем кандид Б. На протяжении 4 лет отмечала периодические непродолжительные ремиссии, сменявшиеся очередными рецидивами. С 2009 г. пациентка похудела на 12 кг, присоединились боли в животе без видимой причины, подавленность.

Высыпания симметричные, локализуются на коже дистальных отделов верхних и нижних конечностей, крупных складок, вокруг естественных отверстий (рис. 1—3). В очагах поражения на фоне бледной разлитой гиперемии с нечеткими границами имеются единичные поверхностные пустулы, эрозии, местами наблюдается средне- и мелкопластинчатое шелушение. Отдельные очаги поражения имеют полициклические очертания и покрыты отслоившимся некротизированным эпидермисом. На коже волосистой части головы волосы разрежены, сухие, тусклые. На слизистой оболочке полости рта — единичные афты, язык отечен, незначительно увеличен. На коже в области уголков рта на фоне незначительной инфильтрации расположены серозные корочки. Ногтевые пластины пальцев кистей и стоп не изменены.

На основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины был поставлен предварительный диагноз: некролитическая эритема?

Рис. 1. Мигрирующая некролитическая эритема при синдроме глюкагономы у больной Д. Глоссит (умеренно увеличенный мясистый красный язык со сглаженными сосочками)

а

б

в

г

д

Рис. 2. Высыпания в виде очагов бледной эритемы с полициклическими очертаниями, по периферии которой визуализируются эрозии, местами покрытые отслоившимся некротизированным эпидермисом.
а — на коже складок под молочными железами; *б* — на коже локтевого сгиба; *в* — в перианальной области; *г* — в области промежности, паховых складок, внутренней поверхности бедер; *д* — на коже голени и области голеностопного сустава

Проведены следующие диагностические исследования.

Комплексное УЗИ органов мочеполовой системы: Признаки синусных кист обеих почек: в правой почке — до 19 мм, в левой — до 14 мм. Нельзя исключить хронический пиелонефрит.

УЗИ органов брюшной полости: признаки кист (20, 23 мм), гемангиом (10,9 мм) и диффузных изменений

в паренхиме печени, кист (30 х 22 мм, 7 мм) и диффузных изменений в паренхиме поджелудочной железы.

УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения в паренхиме железы. Состояние после оперативного лечения.

Рентгенография органов грудной клетки: патологических изменений не выявлено.

ЭКГ-исследование: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 85 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Одна предсердная экстрасистола.

Общий анализ крови: гемоглобин 91 г/л, показатель гематокрита 28,9%, эритроциты 3,3 · 10^{12}/л, среднее содержание гемоглобина в эритроците 27 пг, средний объем эритроцита 87 фл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 315 г/л, ширина распределения эритроцитов по объему 15,0%, тромбоциты 219 · 10^{9} кл/л, средний объем тромбоцитов 10 фл, показатель тромбокрита 0,22%, лейкоциты 4,96 · 10^{9}/л.

Биохимия крови: общий белок — 51,2 г/л, активность липазы 23,3 Ед/л, креатинин крови 60,5 мкмоль/л, калий 4,29 ммоль/л, натрий 144,02 ммоль/л, хлор 107,29 ммоль/л, кальций крови 2,24 ммоль/л, фосфор крови 1,49 ммоль/л, мочевина крови 8,03 ммоль/л, активность щелочной фосфатазы 60,3 Ед/л, триглицериды 0,6 ммоль/л, холестерин 1,7 ммоль/л, амилаза крови 65,5 Ед/л, аланинаминотрансфераза 7,7 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 8,4 Ед/л.

Гликемический профиль: 08.00 — 13.00 — 17.00 — 21.00: 6,09 — 10,04 — 7,87 — 9,84 ммоль/л соответственно.

Гемостаз: фибриноген — 4,5 г/л, активированное частичное тромбиновое время — 32,8 с., протромбиновое время — 15,2 с.

Общий анализ мочи: удельный вес 1020, pH 5.00, лейкоциты 500/мкл, нитриты отриц., белок отриц., глюкоза 3.00 ммоль/л, кетоны отриц., уробилин норма, эритроциты отриц., билирубин 17 мкмоль/л, эпителий плоский умеренно в поле зрения, эпителий переходный единичный в поле зрения, лейкоциты 10—20 в поле зрения, эритроциты 5—10 в в поле зрения, цилиндры гиалиновые 5—10.

Рис. 3. Ангулярный хейлит

МРП на сифилис — отрицательная.

Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости: Объемное образование головки поджелудочной железы (предположительно цистаденокарцинома). Кисты печени. Узелковое образование медиальной ножки правого надпочечника.

Радиоиммунологическое исследование крови: глюкагон — 880 пг/мл.На основании полученных данных нами был поставлен диагноз: некролитическая мигрирующая эритема, синдром глюкагономы. Больной рекомендовано оперативное лечение основного заболевания в Краевом онкологическом диспансере Краснодара. При невозможности проведения хирургического вмешательства рекомендована симптоматическая терапия: реополиглюкин 250,0 внутривенно капельно № 10, цинкит по 1 драже 2 раза в день, кетостерил по 6 таблеток 3 раза в сутки, виферон № 3 per rectum по 1 свече 2 раза в день, дипроспан 2,0 мл внутримышечно № 2 через 10 дней, вильпрафен 500 мг 2 раза в день. Наружная терапия: примочки с 2% раствором борной кислоты, CU-ZN спрей со смектитом, крем Пимафукорт.

Формирование некролитической эритемы при глюкагономе позволяет говорить об ее нозологической специфичности. Таким образом, актуальна и целесообразна рекомендация о включении лиц старше 50 лет с неспецифическими кожными проявлениями в группу скрининга на онкологические маркеры.

Литература

1. Кучерявый Ю.А. Глюкагонома: важнейшие аспекты диагностики в гастроэнтерологии и дерматологии. Consilium medicum. Дерматология 2010; 1: 22—27.
2. Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительной системы: Физиология, патология, теория функциональных блоков. М: Наука, 1995.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2 т. М: Медицина, 2008.
4. Echenique-Elizondo M., Valls A.T., Elorza J.L. et al. Glucagonoma and Pseudoglucagonoma Syndrome. JOP J Pancreas (Online) 2004; 5 (4): 179—85.
5. Bonaventure C., Merle P., Grezard P. et al. Glucagonoma revealed by necrolytic migratory erythema. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 230—2.
6. Echenique-Elizondo M., Elorza J.L., De Delas J.S. Migratory necrolytic erythema and glucagonoma. Surgery 2003; 133: 449—50.
7. Chu Q., Al-Kasspooles M., Smith J. et al. Is glucagonoma of the pancreas a curable disease? Int J Gastrointest Cancer 2001; 29: 155—62.

Опыт применения S.O.S крема для восстановления кожи тела TOPICREM® в комплексной терапии псориаза

И.М. Корсунская, Л.Ш. Тогоева, М.И. Багаева, Е.Н. Лукьянова

An experience of using TOPICREM® S.O.S Body Repair in complex treatment of psoriasis

I.M. KORSUNSKAYA, L.SH. TOGOYEVA, M.I. BAGAYEVA, YE.N. LUKIYANOVA

об авторах:

И.М. Корсунская — д.м.н., профессор, зав. лабораторией ЦТП ФХФ РАН, Москва
Л.Ш. Тогоева — к.м.н., зав. отделением Городской клинической больницы № 14 им. В.Г. Короленко, Москва
М.И. Багаева — м.н.с., ЦТП ФХФ РАН, Москва
Е.Н. Лукьянова — врач Городской клинической больницы № 14 им. В.Г. Короленко, Москва

Описан опыт применения S.O.S крема для восстановления кожи тела Topicrem® в комплексной терапии псориаза, а также приведены сравнительные результаты его применения и стандартной терапии с 2—5% салициловой мазью.

Ключевые слова: **Topicrem S.O.S крем для восстановления кожи тела, псориаз, комплексная терапия, высокая эффективность.**

The authors describe an experience of using Topicrem® S.O.S Body Repair in complex treatment of psoriasis, and present comparative results of its use and standard treatment along with the 2—5% salicylic ointment.

Key words: **Topicrem S.O.S Body Repair, psoriasis, complex treatment, high efficiency.**

По данным разных авторов, частота псориаза в популяции разных стран варьирует от 0,1 до 5%. В последнее время отмечается рост этого заболевания в разных возрастных группах.

У большинства пациентов с псориазом высыпания носят ограниченный характер и располагаются на коже локтей, коленей или головы [1, 4].

Помимо системной терапии, необходимой при любой форме псориаза, большое значение имеет местное лечение, которое зависит от стадии псориаза, формы заболевания, локализации и распространенности очагов поражения [2, 3, 5].

При топической терапии в прогрессирующей стадии назначают средства, оказывающие противовоспалительное, антипролиферативное и умеренное кератолитическое действие, чаще всего кортикостероидные препараты или комбинированные препараты, содержащие кортикостероид и салициловую кислоту в концентрации от 2 до 5%. В стационарной стадии псориаза наружно используются средства, дающие кератолитический эффект. В регрессирующей стадии на кожные высыпания применяют кератолитические и рассасывающие мази. В ремиссии показано нанесение на кожу увлажняющих и смягчающих средств.

Больным псориазом независимо от стадии заболевания показано назначение нераздражающих смягчающих средств в форме мазей или кремов. Жировые вещества издавна используют для питания и смягчения кожи, так как, проникая непосредственно в эпидермис, они придают роговому слою эластичность и мягкость, нанесение жира на кожу восстанавливает ее тургор и эластичность. Субъективно у больных уменьшается чувство стягивания кожи, сухости, жжения [2, 5].

Местной терапии отводится большое значение, особенно в период регресса и ремиссии, когда не проводится активная системная терапия.

© И.М. Корсунская и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: marykor@bk.ru

Проблема эффективной терапии в острый период и профилактика обострений является одной из самых сложных задач врача. В настоящее время в арсенале дерматологов имеется большой спектр лечебно-косметических средств, которые активно применяются в комплексной и монотерапии в реабилитации, для ежедневного поддерживающего ухода за кожей пациентов с псориазом, что помогает пациенту продлить ремиссию после проведенной терапии [6, 7].

Выбор наружных препаратов осуществляется в зависимости от стадии псориаза, распространенности и локализации процесса. Однако на обширные участки кожи традиционно используемые лекарственные препараты наносить нельзя из-за опасности их токсического действия.

S.O.S крем для восстановления кожи тела TOPICREM® является одним из препаратов, которые можно наносить на обширные участки без угрозы токсического действия. Благодаря высокой концентрации мочевины крем является эффективным кератолитиком, быстро восстанавливает уровень гидратации кожи благодаря содержанию нескольких увлажняющих и смягчающих веществ — мочевины 10% и молочной кислоты, пальмитиновой и стеариновой кислот, а также минеральных масел. Кератолитический и увлажняющий эффект сохраняется в течение 12 ч. после нанесения крема на кожу.

Материал и методы

Под наблюдением находились 50 пациентов с диагнозом распространенного псориаза в стационарной или регрессирующей стадии, с давностью заболевания от 1 года до 55 лет. Возраст больных составил от 18 до 80 лет, индекс PASI варьировал от 10,5 до 15,8.

В зависимости от схемы лечения все пациенты были разделены на две группы. Пациенты основной группы (n = 30) на фоне стандартной комплексной терапии получали в качестве топического средства S.O.S крем для восстановления кожи тела TOPICREM®, который наносили на сухую кожу 2 раза в день в течение 1 мес. Больным группы сравнения (n = 20) назначали стандартную комплексную терапию псориаза, включающую дезинтоксикационные, антигистаминные и гепатопротекторные препараты, местно — 2—5% салициловую мазь, которую наносили 2 раза в день (5% салициловую мазь — на отдельные участки с выраженным кератозом). Так как у всех пациентов отсутствовали признаки прогрессирования кожного процесса, топические кортикостероидные препараты не применялись.

В течение всего курса лечения пациенты находились под наблюдением врача-дерматолога, контролировались показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи.

У всех больных до и после лечения оценивали увлажненность кожи методом корнеометрии с помощью аппарата COSMOMED SKIN-O-MAT (Cosmomed, Германия). Данный аппарат позволяет проводить помимо корнеометрии себуметрию (измерение жирности кожи) и pH-метрию (измерение кислотно-щелочного баланса кожи), и применяется для составления индивидуальных лечебных программ и подбора косметических препаратов. Прибор незаменим для объективной оценки состояния кожи, демонстрации эффективности методов лечения и применения косметических препаратов.

Результаты и обсуждение

В процессе терапии показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи находились в пределах нормы.

У пациентов основной группы показатель pH кожи в среднем составлял 4,54 до начала лечения, у пациентов группы сравнения — 4,51. По окончании терапии средний показатель pH кожи в основной группе был равен 4,66, в группе сравнения — 4,6 (рис. 1).

При себуметрии у пациентов основной группы средний показатель составлял до лечения 6,37, после лечения он увеличился до 15,57, что соответствует нормальному уровню салоотделения. В то же время в группе сравнения усредненный показатель себуметрии у пациентов до начала терапии был равен 3,87, после терапии — 6,47 (рис. 2).

Уровень увлажненности кожи до лечения в основной группе составлял 30,7, в группе сравнения — 31,07. Через 30 дней после начала терапии у пациентов основной группы уровень увлажненности кожных покровов возрос в среднем до 41,67, а в группе сравнения — до 36,13 (рис. 3).

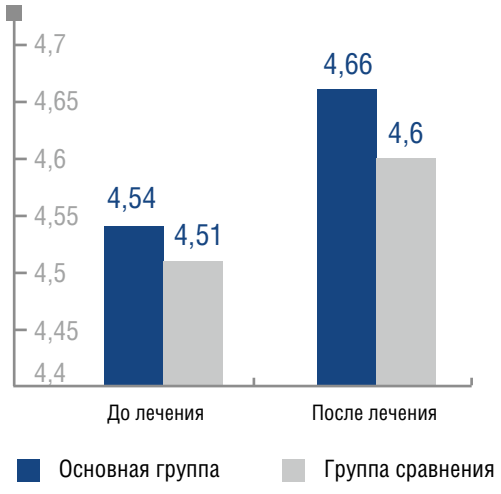


Рис. 1. Динамика показателя pH на фоне терапии (p < 0,05)

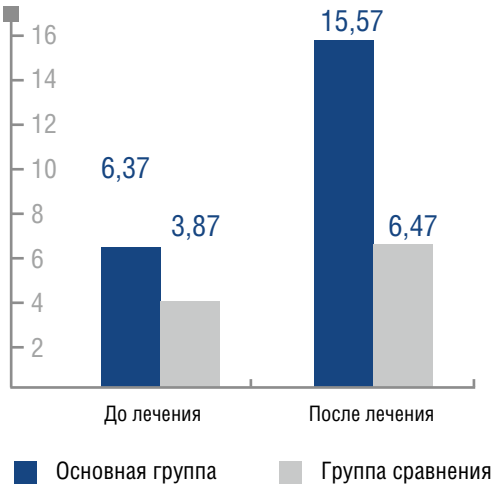


Рис. 2. Динамика жирности кожных покровов в ходе лечения ($p < 0,05$)

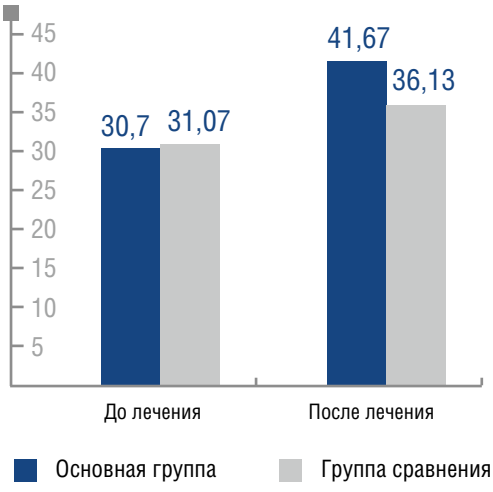


Рис. 3. Динамика уровня влажности кожи ($p < 0,05$)

Индекс PASI снизился в обеих группах в среднем на 68,6%, однако в основной группе пациенты оценивали состояние кожного процесса как значительное улучшение, тогда как в группе сравнения как улучшение.

Также проводилась субъективная оценка комфортности и эффективности применения S.O.S крема для восстановления кожи тела TOPICREM® пациентами и лечащими врачами. При применении препарата TOPICREM® на коже туловища средний балл по оценке пациентов составил 47,47 из 50 возможных, по оценке лечащего врача — 48,8. При использовании на коже лица средний балл, по оценке пациентов, равнялся 46,06 баллам, а по оценке лечащего врача — 47,53. Из неприятных эффектов при нанесении препарата на кожные покровы туловища 5 пациентов отмечали ощущение жирности кожи. Аналогичные жалобы высказывали и 10 пациентов, наносивших препарат на кожу лица, однако эти ощущения проходили через 20—40 мин. после нанесения.

Полученные результаты показали высокую эффективность S.O.S крема для восстановления кожи тела TOPICREM® в комплексной терапии острых форм псориаза по сравнению с общепринятым применением 2—5% салициловой мази. Все пациенты отмечали более выраженную комфортность в применении данного средства.

Литература

1. Довжанский С.И. Псориаз или псориатическая болезнь. Саратов: Изд/во Саратов. университета. 1992; 174.
2. Мордовцев В.Н., Мушет Г.Д., Альбанова В.И. Псориаз. Кишинев: Штиинца. 1991. 186 с.
3. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина. 1999; 116—157.
4. Шарапова Г.Я., Короткий Н.Г., Молоденков М.Н. Псориаз (иммуномеханизмы патогенеза и методы лечения). М: 1989; 224.
5. Psoriasis/Eds. H.H. Roenigk, H.I. Maibach. — Sec. Edition, Revised and Expanded. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, INC., 1991; 961.
6. Филимонкова Н.Н. Медицинская косметика в комплексной терапии и реабилитации кожи больных псориазом. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2011; 1: 42—44.
7. Монахов С.А. Термальные источники в дерматологии и косметологии. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2004; 1: 17—20.

TOPICREM
особый уход

94%
кожа восстановлена*

S.O.S.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОЖИ ТЕЛА

Инновация для очень сухой кожи тела

Увлажняет**, питает и восстанавливает кожу тела. Ваша кожа становится более гладкой, мягкой и нежной, чем когда-либо!

Экстренная помощь Вашей коже!

- УВЛАЖНЯЕТ** СМЯГЧАЕТ ОТШЕЛУШИВАЕТ 10% Мочевина
- ВОССТАНАВЛИВАЕТ Пчелиный воск

СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ
www.topicrem.com

* Исследование под дерматологическим контролем с участием 17 пациентов с очень сухой кожей. Крем наносили 1 раз в день на протяжении 14 дней.

** верхние слои эпидермиса

На правах рекламы

Акнекутан как решение проблемы терапии тяжелых форм акне

Д.К. Нажмутдинова, Т.В. Таха, О.И. Швец

Acnecutan as a solution for the problem of treatment of severe forms of acne

D.K. NAZHMUTDINOVA, T.V. TAKHA, O.I. SHVETS

об авторах:

Д.К. Нажмутдинова — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Т.В. Таха — к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О.И. Швец — ст. лаборант кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Новая технология производства изотретиноина для приема внутрь «LIDOSE®» позволила увеличить его биодоступность на 20%, сохранить высокую эффективность препарата, при этом сократить на 20% количество принимаемого внутрь изотретиноина, а следовательно, снизить как суточную, так и курсовую дозу препарата. Представлены результаты исследования клинической эффективности препарата Акнекутан в терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами акне с учетом побочных эффектов. Приводятся сведения о применении препарата Акнекутан, который проявляет наибольшую эффективность в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: **акне, акнекутан, P. acne.**

A new technology of production of oral isotretinoin, LIDOSE®, made it possible to increase its bioavailability by 20%, preserve high efficiency of the drug while reducing the quantity of isotretinoin to be taken orally by 20%, and, therefore, reduce both daily and course dose of the drug. The authors present the results of a study of clinical efficiency of Acnecutan in treatment of patients suffering from medium to severe acne taking into account side effects. They also give data on the administration of Acnecutan, which demonstrates the highest efficiency in treatment of this disease.

Key words: **acne, Acnecutan, P. acne.**

Акне — мультифакторное заболевание, в патогенезе которого важную роль играют нарушение продукции и состава кожного сала, присутствие в сальных железах и их протоках *Propionibacterium acnes*; кератинизация фолликулярного канала и изменения гормонального статуса. Стафилококки, коринебактерии, пропионибактерии вызывают воспаление протока сальной железы. Однако тяжесть воспаления зависит не только от абсолютного количества микроорганизмов, участвующих в воспалительном процессе, но и от индивидуальной повышенной чувствительности макроорганизма к микрофлоре. Также в последнее время важную роль в развитии акне отводят наследственным факторам.

Нарушение ороговения в фолликуле ведет к расширению его выводного протока и образованию открытого, т.е. черного комедона. Закупорка выводного протока сальной железы собственным секретом и ороговевшим эпителием — закрытого, т. е. белого комедона, способствует размножению *P. acne*, являющегося анаэробом.

Причинами развития акне могут являться как эндогенные (заболевания желудочно-кишечного тракта, изменения гормонального фона), так и экзогенные факторы (экологические, лекарственные, косметические, механические воздействия, изменения температурного режима).

Наиболее полной считается клиническая классификация, предложенная G. Plewig и A. Kligman:

Юношеские угри (acne juveniles):

а) комедоны (acne comedonica);

б) папулопустулезные угри (acne papulopustulosa);

в) узловатокистозные угри (acne nodulocystica);

г) молниеносные угри (acne fulminans).

Угри взрослых (acne adultorum):

а) поздние угри (acne tarda);

б) инверсные угри (acne inversa, hidradenitis suppurativa);

© Д.К. Нажмутдинова и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: dermatology@mail.ru

в) «bodybuilding acne»;

г) конглобатные угри.

Угри детского возраста (childhood acne):

а) угри новорожденных (acne neonatorum);

б) угри детей (acne infantum).

4. Угри, вызванные экзогенными причинами (acne venenata, cosmetic acne, contact acne).

5. Угри, вызванные механическими факторами (acne mechanica).

6. Акнеформные высыпания.

В 1990 г. Американская академия дерматологии предложила критерии классификации акне по типу и тяжести течения:

Типы акне:

- невоспалительные акне (открытые или закрытые комедоны);
- воспалительные акне (папулы, пустулы, узлы, кисты).

По тяжести течения:

- легкая форма: от единичных до нескольких папул или пустул с комедонами, но без узлов;
- среднетяжелая (умеренная) форма: от нескольких до множественных папул или пустул с единичными или множественными узлами;
- тяжелая форма: многочисленные папулы, пустулы, узлы с гнойным или серозно-геморрагическими выделениями, ходы;
- очень тяжелая форма:

а) конглобатные или шаровидные угри, имеющие большие размеры, выраженный инфильтрат, расположенные в глубоких слоях дермы;

б) фульминантные или молниеносные угри — редкая и тяжелая форма заболевания, возникающая преимущественно у мальчиков-подростков. При последней форме внезапно на коже туловища (но не на лице!) появляются пустулезные и быстро изъязвляющиеся папулезные элементы, напоминающие язвенно-некротическую пиодермию. Заболевание сопровождается продромальными явлениями;

3) инверсные акне, связанные с поражением апокриновых потовых желез, расположенных в подмышечных областях и промежности, проявляющиеся образованием бугристых и болезненных инфильтратов, вскрывающихся с выделением гноя и формированием фистул.

По статистическим данным, до 85% людей в возрасте от 12 до 24 лет подвержены акне, при этом тяжелые формы заболевания встречаются в 5—14% всех случаев. В современной дерматологической практике наиболее эффективными противоугревыми средствами являются ретиноиды для системного применения. Ретиноиды представляют собой структурные аналоги витамина А (ретинола). Ретиноиды могут образовываться естественным путем в процессе метаболизма витамина А, но большинство из них получают синтетическим путем. Синтетические ретиноиды получают путем изменения либо полюсной концевой группы, либо боковой полиеновой цепочки или циклической группы витамина А. С 1968 г. были синтезированы и исследованы на наличие биологических свойств более 1500 ретиноидов. В начале 80-х годов XX века был синтезирован изомер третиноина — изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота), который открыл новую эпоху в лечении тяжелых форм акне. Изотретиноин является единственным противоугревым средством, обладающим почти 100% клинической эффективностью при любых формах акне. Этот препарат эффективно воздействует на все звенья патогенеза угревой болезни. Он значительно снижает продукцию кожного сала, уменьшает формирование комедонов в результате нормализации уровня дифференцировки клеток эпителия стенки и устья волосяного фолликула. На фоне приема изотретиноина снижается число *P. acnes*, что, по-видимому, непосредственно связано с уменьшением секреции кожного сала, поскольку этот микроорганизм использует кожное сало в качестве источника питания. Количество *P. acnes* остается пониженным еще длительное время после отмены терапии. Изотретиноин оказывает общее противовоспалительное действие за счет регулирующего влияния на процессы хемотаксиса и фагоцитоза, которые у больных угрями изменены.

В 2001 г. в Бельгии была запатентована новая технология производства изотретиноина для приема внутрь «LIDOSE®», которая позволила увеличить биодоступность изотретиноина на 20% по сравнению с имеющимися на рынке препаратами. Это позволило сохранить высокую эффективность и уменьшить количество принимаемого внутрь изотретиноина на 20%, а следовательно, снизить суточную и курсовую дозы изотретиноина. В 2009 г. компания «Ядран, Галенский Лабораторий» (Хорватия), зарегистрировала на территории Российской Федерации новый препарат изотретиноина для системного применения с экстрабиодоступностью — препарат Акнекутан*. В 2010 г. препарат поступил на российский рынок. в Акнекутане снижено количество изотретиноина на 20%, по сравнению с имеющимися препаратами изотретиноина, за счет увеличения его биодоступности. Акнекутан выпускается в двух дозировках: 8 и 16 мг, так как доза препарата рассчитывается на 1 кг массы тела. В настоящее время актуальным является вопрос фармакоэкономики, поэтому хотелось бы подчеркнуть экономическую выгоду применения препарата Акнекутан. Ввиду высокой стоимости лечения системными ретиноидами многие пациенты не могли пройти полный курс терапии, но с появлением на российском рынке препарата Акнекутан ситуация изменилась. Снижение цены упаковки Акнекутана на 40% дает возможность экономить пациенту от 12 000 до 20 000 руб. на курс терапии по сравнению с существующими на рынке препаратами изотретиноина для системного применения. Это

* В Бельгии данный препарат зарегистрирован под торговым наименованием Isosupra Lidose® и производится компанией Laboratoires SMB S.A.

позволило сделать Акнекутан доступным для большего числа пациентов и широко использовать системные ретиноиды в терапии акне.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности препарата изотретиноин «LIDOSE®» (Акнекутан) в лечении больных акне с оценкой безопасности его применения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 16 до 28 лет. У всех было диагностировано акне средней — у 18 (60%) и тяжелой — у 12 (40%) степени тяжести. Патологический процесс носил распространенный характер и локализовался на коже лица, спины и верхней части груди.

Курсовая доза препарата составляла от 100 до 120 мг в зависимости от тяжести процесса. У пациентов со средней степенью тяжести суточная доза составляла 0,4—0,6 мг на кг массы тела в сутки, с тяжелой степенью — 0,6—0,8 мг на 1 кг массы тела. Длительность терапии варьировала от 4 до 7 мес и в среднем составляла 5,5 мес.

Всем больным перед началом, через 1, 3 мес и по окончании лечения проводились биохимический анализ крови для оценки уровня холестерина, триглециридов, креатинина, глюкозы, печеночных проб; общий анализ крови и мочи.

Необходимо отметить, что все пациенты были предупреждены о возможности возникновения побочных реакций и лечение не прекращали. Все побочные эффекты корректировались временным снижением дозы препарата и подборе соответствующей наружной и симптоматической терапии. Для коррекции побочных эффектов назначали увлажняющие кремы, гели. При хейлите больным рекомендовали обязательное использование гигиенической помады (с содержанием токоферола) и бальзамов для губ. В случаях возникновения симптома «сухого глаза» и сухости слизистой носа пациентам назначали препараты для восстановления естественной влажности. Больным, проходившим курс лечения с мая по сентябрь, рекомендовали применение наружных солнцезащитных средств с SPF не менее 30, с нанесением препаратов каждые 2 часа в период пребывания на солнце.

Учитывая тератогенность препарата, всем женщинам перед началом лечения был проведен тест на беременность. Кроме того, каждая пациентка подписывала лист информационного согласия, подтверждающего, что она предупреждена о необходимости применения надежных методов контрацепции в течение всего периода терапии препаратом Акнекутан, а также в течение 5 недель после окончания лечения.

Оценка эффективности лечения проводилась через 1, 3 и 5 мес от начала лечения путем подсчета невоспалительных и воспалительных элементов.

Результаты

На фоне терапии изменений в клинических анализах крови и мочи как до, так и после окончания лечения выявлено не было. У 3 (10%) пациентов в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня холестерина и триглецеридов на 10 и 12% соответственно.

Практически все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Из побочных эффектов наблюдались следующие: хейлит (100%), заеды — у 16 (53,3%), сухость кожи лица — у 15 (50%), сухость слизистой носа — у 18 (60%), симптомы «сухого глаза» — у 4 (13%), эритематозные высыпания — у 7 (23,3%), резкое обострение заболевания в первые 3 недели лечения — у 3 (10%).

Уменьшение числа невоспалительных элементов (открытые и закрытые комедоны) через 3 мес составило 54 и 28% в зависимости от степени тяжести, через 5 мес — 81 и 72% соответственно. Число воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы) через 3 мес после начала терапии уменьшилось на 78 и 89%, за 5 мес в 99% случаев.

Заключение

Таким образом, Акнекутан является высокоэффективным, безопасным и экономичным препаратом. Результаты проведенного исследования дают возможность рекомендовать Акнекутан в качестве основного системного препарата в терапии среднетяжелых и тяжелых акне.

Литература

1. Marsden J.R., Laker M.F., Ford G.P. et al. Effect of low dose cyproterone acetate on the response of acne to isotretinoin. Br J Dermatol 1984; Jun: 110 (6): 697—702.
2. Ng C.H., Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. Aust N Z J Psychiatry 2003; Feb; 37 (1): 78—84.
3. Plewig G., Hennes R., Maas B. et al. Remission behavior following low–dose 13–cis–retinoic acid in papulopustular acne. Z Hautkr 1986; Sep 1: 61 (17): 1205—10.
4. Plewig G. Isotretinoin Therapie: Wann, was, wie? In: Fortschritte der praktischen Dermatologie und venerologie. 2004 (Hrsg. G. Plewig, P. Kaudewitz, C.A. Sander). Springer Berlin Heidelberg 2005; 245—258.
5. Волкова Е.Н. Инновационный подход к системной терапии акне. Тезисы 3 Всероссийского конгресса Дерматовенерологов. Казань, 2009.
6. Адаскевич И.П. Акне: вульгарные и розовые. Н.Новгород: НГМА 2003.
7. Масюкова С.Л. Акне: проблема и решение. СошМед 2002.

Акнекутан

Высокая эффективность

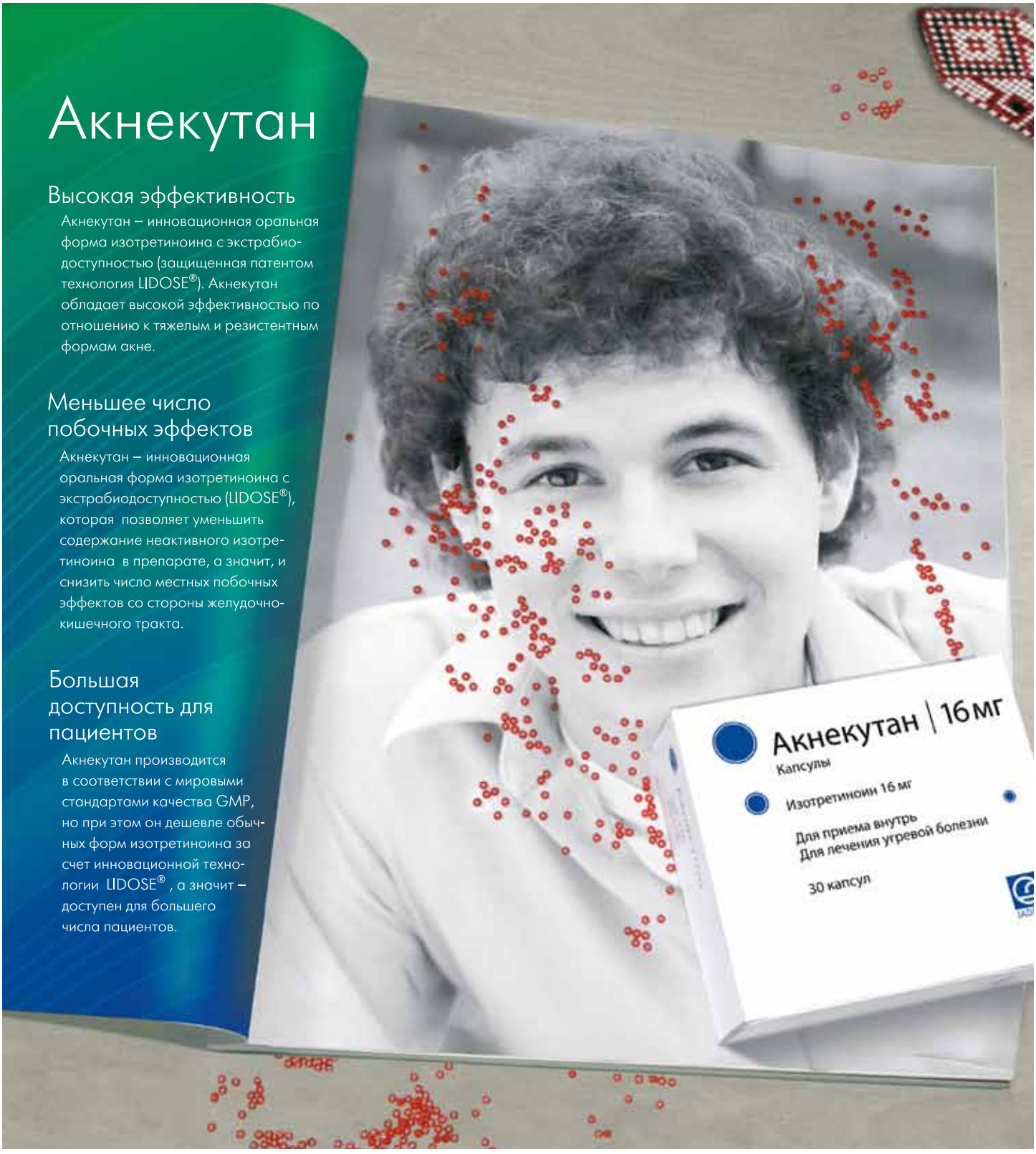
Акнекутан – инновационная оральная форма изотретиноина с экстрабиодоступностью (защищенная патентом технология LIDOSE®). Акнекутан обладает высокой эффективностью по отношению к тяжелым и резистентным формам акне.

Меньшее число побочных эффектов

Акнекутан – инновационная оральная форма изотретиноина с экстрабиодоступностью (LIDOSE®), которая позволяет уменьшить содержание неактивного изотретиноина в препарате, а значит, и снизить число местных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Большая доступность для пациентов

Акнекутан производится в соответствии с мировыми стандартами качества GMP, но при этом он дешевле обычных форм изотретиноина за счет инновационной технологии LIDOSE®, а значит – доступен для большего числа пациентов.



Акнекутан –
эффективный препарат для лечения тяжелых и резистентных форм акне.
Выписывается по рецепту врача.

«ЯДРАН» Галенский Лабораторий, Хорватия. Российское представительство
г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, офис 3, 30, тел./факс: (495) 970-18-82, 970-18-83
www.jadran.ru

На правах рекламы

Клиническая эффективность геля «Демотен» в комплексном лечении и профилактике демодикоза и розацеа

Н.С. Сирмайс, М.В. Устинов

Clinical efficiency of the Demoten gel for complex treatment and prevention of demodectic mange and rosacea

N.S. SIRMAIS, M.V. USTINOV

об авторах:
Н.С. Сирмайс — врач-дерматовенеролог КВД № 9, Москва
М.В. Устинов — ассистент кафедры дерматовенерологии ИПК ФМБА России, Москва

Оценка эффективности тех или иных методов терапии и исследование влияния геля «Демотен» в монотерапии и в комплексном лечении розацеа и демодикоза проводилась на основании динамики показателей как клинической картины, так и субъективных ощущений. Обследованы 57 пациентов. Показано, что включение геля «Демотен» в комплексную схему терапии демодикоза и папулопустулезной формы розацеа позволяет уменьшить сроки медикаментозного лечения, пролонгировать положительный эффект терапии, а также продлить сроки ремиссии при использовании геля в профилактических целях.

Ключевые слова: **папулопустулезный подтип розацеа, демодекс, метронидазол, гель «Демотен», клиническая эффективность, ремиссия.**

The assessment of the efficiency of different treatment methods and effect of the Demoten gel on the monotherapy and complex treatment of rosacea and demodectic mange was conducted based on the dynamics of indices for both clinical picture and subjective sensations. The study involved 57 patients. It was shown that the Demoten gel used in a complex therapy of demodectic mange and papulopustular rosacea can reduce the drug treatment period, prolong the positive effect of treatment and extend the remission period when the gel is used for prevention purposes.

Key words: **papulopustular rosacea, Demodex, metronidazole, Demoten gel, clinical efficiency, remission.**

Поражение кожи, вызванное паразитированием клещей рода *Demodex*, называют демодикозом. В связи с тем, что эти микроскопические клещи часто обнаруживаются на коже и у здоровых лиц, *Demodex* относят к сапрофитам человека. Вопрос о роли этих клещей в возникновении различных заболеваний кожи и слизистых, в том числе и розацеа, до сих пор является дискутабельным [1, 2]. Проведенные ранее исследования показали более высокую численность популяции клещей на 1 см^2 у больных розовыми угрями [3], чем при других заболеваниях (себорейный дерматит, акне). На поверхности этих клещей были найдены микроорганизмы *B. oleronius*, способные стимулировать воспалительную реакцию и рост бактерий *Streptococcus* и *Staphylococcus*, запуская тем самым циклический процесс и создавая благоприятные условия для размножения клеща [4, 19]. Таким образом, клещи рода *Demodex* при наличии различных триггерных факторов активно размножаются, разрушая эпителий фолликулов и проникая в дерму, чем вызывают воспалительную реакцию и усугубляют течение дерматозов, их клиническую картину и субъективные ощущения у пациентов [20].

Наряду с клещами рода *Demodex* к этиологическим факторам розацеа и демодикоза относят алиментарные [5], метеорологические (высокая и низкая температура воздуха, солнечное излучение) [6—8], эндокринные [9], нарушения иммунной системы [10],

© Н.С. Сирмайс и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: natsirmais@mail.ru

заболевания желудочно-кишечного тракта [2, 11]. Большое значение в данных заболеваниях отводится и психоэмоциональным факторам, при которых происходит уменьшение выработки эндорфинов и нарушение функции калликреин-кининовой системы, регулирующей тонус сосудов [12].

В настоящее время выделяют более 100 видов клещей рода *Demodex*, два из них найдены у людей — *Demodex folliculorum*, который преимущественно живет в волосяных фолликулах бровей и ресниц, и *Demodex brevis*, обитающий в сальных железах кожи лица и протоках мейбомиевых желез. Но иногда их находят и на других участках кожного покрова — шее, груди, спине, крайне редко — в паховой области и на конечностях.

Клещи не видны невооруженным глазом, длина обычно не превышает 0,5 мм у *D. folliculorum* и 0,15 мм у *D. brevis*. *Demodex spp*. распространены среди людей всех рас и всех возрастов, при этом с возрастом частота выявления *D. brevis* возрастает, а *D. folliculorum* остается практически без изменений. Некоторые авторы отмечают повышенную выявляемость клещей у женщин, другие связывают это с тем, что мужчины реже обращаются за лечением. Розацеа у мужчин протекает с активацией пролиферативных процессов, которые проявляются гиперплазией сальных желез и гипертрофией соединительной ткани, что приводит к формированию фим (ринофима, отофима, гнатофима, блефарофима и др.) [13, 14]. Также следует отметить, что у 40—60% больных розацеа в патологический процесс вовлекаются глаза, при этом у 25% блефароконъюнктивит и/или другое поражение структур глаза демодикозной этиологии может быть первым симптомом в дебюте заболевания [22, 23]. В этих случаях обычно пациенты предъявляют неспецифические «конъюнктивальные» жалобы: жжение в глазах, зуд, болезненность, слезотечение и светобоязнь.

По данным различных авторов, цикл развития *Demodex spp.* проходит 5 фаз: яйца, личинки, протонимфы, дейтонимфы и имаго (взрослая особь). Полный цикл развития завершается за 20—30 дней при благоприятных условиях среды [15], что служит основанием для длительного лечения.

Есть много различных клинических признаков активности клещей *Demodex spp*., и они сугубо индивидуальны. Наиболее часто встречаются следующие: ощущение зуда (кожи лица, век в области ресниц, бровей, ушных раковин), жжение, легкое щекотание, ощущение ползания, покалывания в области эритемы, сухость или, напротив, повышенная жирность кожи, чувство дискомфорта, стягивание кожи лица, расширение пор, воспалительные папулы, пустулы, отечность, покраснение и неровность кожных покровов. В легких случаях некоторые пациенты автоматически, не обращая внимания, начинают почесывать или поглаживать кожу. В более тяжелых случаях возможно появление шишковидных гипертрофий (фим), гиперплазий сальных желез и соединительной ткани, как это было упомянуто выше [17, 18].

Лабораторные исследования, рекомендованные при демодикозе и розацеа, включают общий и биохимический анализы крови (определение общего билирубина и его фракций, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, щелочной фосфатазы, креатинина, глюкозы), соскоб с кожи век и лица для идентификации *Demodex spp*., в редких случаях — выделение и идентификация микробной флоры кожи с определением чувствительности к антибиотикам.

Лечение розацеа представляет собой сложную задачу и должно быть комплексным и с учетом вероятных этиологических факторов, клинической формы, тяжести, длительности течения, переносимости тех или иных препаратов, сопутствующих соматических заболеваний, а также психоэмоциональных особенностей пациентов и возможностей по уходу за кожей как во время лечения, так и в последующем с целью профилактически.

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности и переносимости геля «Демотен» в комплексной терапии больных с диагнозом демодикоза и папулопустулезной формой розацеа легкой и средней степени тяжести, а также последующее использование геля в профилактических целях.

Главные активно действующие компоненты демотена — препарат серы, гиалуроновая кислота, сок алое вера, поливинилпирролидон. Содержащийся в геле «Демотен» препарат обладает антисептическими, противопаразитарными, противовоспалительными свойствами и способствует нормализации пролиферации клеток эпидермиса. Гиалуроновая кислота увлажняет кожу, повышает ее упругость, стимулирует обновление эпидермиса. Сок алое вера содержит большое количество различных биологически активных веществ: простые сахара, полисахариды, аминокислоты, ферменты, минералы, органические кислоты, комплекс витаминов А, С, Е. Благодаря богатому составу сок алоэ вера оказывает благотворное влияние на кожу, способствуя регенерации клеток, и обладает антисептическими свойствами. Поливинилпирролидон обладает сорбирующими и дезинтоксикационными свойствами, благодаря которым эффективно очищает кожу от загрязнений. Свойства геля «Демотен», обусловленные входящими в него компонентами, имеют многоцелевую направленность в терапии демодикоза и розацеа.

Материал и методы

Под наблюдением находились 57 больных (21 мужчина и 36 женщин) в возрасте от 26 до 63 лет с диагнозом демодикозного фолликулита (15 человек) и ро-

зацеа, папулопустулезной формы (42 человека). Длительность заболевания составила от 1,5 до 14 лет.

При первичном приеме всеми пациентами заполнялись индивидуальные опросники и проводилась беседа для определения возможных триггерных факторов. В ходе анкетирования было выявлено, что наиболее частые обострения встречаются у лиц с эмоциональной неустойчивостью, подверженных постоянным стрессам, инсоляции, а также проводящих более 6 ч. в день за компьютером. Связь с изменением температуры окружающей среды и алиментарными факторами была отмечены всего у 15% больных.

Оценку дерматологического статуса, помимо традиционного клинического обследования, проводили с использованием Шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) до лечения, а также в конце 4-й недели терапии. Для оценки степени тяжести заболевания определяют выраженность эритемы, количество папул и пустул, наличие телеангиэктазий, сухости кожи, жжения и покалывания, отека лица, а также выраженность симптомов офтальморозацеа. Каждый показатель оценивался от 0 (отсутствие симптома) до 3 (резко выраженный симптом) баллов. У пациентов со средней степенью тяжести заболевания оценка по ШДОР в среднем составляла 12,5—14 балла, при легкой степени — 8—10 баллов.

Для оценки влияния кожного заболевания на качество жизни использовали шкалу «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ), состоящую из 6 основных параметров: симптомы и самочувствие (1, 2), ежедневная активность (3, 4), досуг (5, 6), работа и учеба (7), личные отношения (8, 9), лечение (10), при максимальной сумме показателей 30 баллов (качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов). Показатель ДИКЖ у женщин со средней степенью тяжести заболевания на момент первичного составлял в среднем 15 баллов, у мужчин — 16 баллов, в группе с легкой степенью тяжести розацеа — 13 баллов у мужчин и у женщин.

В ходе исследования у больных определяли показатели салоотделения, степени увлажненности кожи, цвета/гиперемии и тургора кожи на диагностическом аппарате «Multi skin center» (производство компании «Courage + Khazaka electronic GmbH», Германия) до лечения, в период между 2-й и 3-й неделей лечения и после окончания терапии.

Также исследовали соскобы с кожи лица с определением количества взрослых особей, личинок и яиц клещей рода *Demodex* до лечения, через 2 нед. и после его окончания.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программной надстройки «Пакет анализа» табличного процессора Microsoft Excel 2000 и пакета статистического анализа Statistica V5.5A StatSoft.

Ход исследования

Основными жалобами всех пациентов являлось наличие высыпаний, зуда или жжения разной степени выраженности. Они учитывались в динамике как составляющая в показателях ДИКЖ и ШДОР наряду с оценками клинических показателей.

В соскобах, в том числе и с элементов, у всех пациентов были выявлены *Demodex spp.* в количестве более 10 в препарате. У 38 (66,7%) пациентов клещи рода *Demodex* были обнаружены в ресницах, при этом у всех этих пациентов наблюдались различные признаки блефароконъюнктивита. У остальных пациентов конъюнктива на протяжении всего периода наблюдений была спокойна.

Пациенты были разделены на две группы, эквивалентные по возрасту и полу, в каждой из которых выделили по две подгруппы — легкой (А) и средней степени тяжести (Б) (по Адаскевичу В.П., 2004) [21].

В 1-ю группу вошли 28 пациентов (10 мужчин, 18 женщин), в том числе в подгруппе 1А (легкая степень тяжести) — 6 мужчин и 10 женщин, в подгруппе 1Б (средняя степень тяжести) — 4 мужчин и 8 женщин соответственно. Все пациенты в подгруппе 1А получали только наружную терапию — очищение кожи специальными средствами (Сетафил, Себиум H_2O и др.), 1% крем метронидазола 2 раза в день. В подгруппе 1Б — вся вышеуказанная наружная терапия применялась в сочетании с приемом метронидазола внутрь по 500 мг 2 раза в день [24].

Во 2-ю группу были включены 29 пациентов (11 мужчин, 18 женщин). В подгруппе 2А больные с легкой степенью тяжести заболевания (6 мужчин, 9 женщин) получали только наружное лечение: очищение кожи с помощью специальных средств, указанных выше, и геля «Демотен» 2 раза в день, и дополнительно еще один раз в течение дня в случае возникновения зуда. В подгруппе 2Б больные с демодикозом средней степени тяжести (5 мужчин, 9 женщин) дополнительно к терапии, проводимой в подгруппе 1Б 1-й группы, использовали гель «Демотен» 2—3 раза в день, в последующем этот гель использовался с профилактической целью.

Всем пациентам в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов назначали анксиолитик небензодиазепинового ряда (афобазол) для коррекции психосоматического статуса по 10 мг 3 раза в день в течение 20 дней [24]. Кроме того, при наличии проявлений офтальморозацеа назначали косметический увлажняющий гель для ухода за веками «Блефарогель 2» и капли «искусственная слеза».

Уже на следующий день после начала применения «Блефарогеля 2» у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения слизистого и слизисто-гнойного отделяемого, исчезновения отечности, гиперемии и субъективных ощущений, сглажи-

вания поверхности реберного края век, прекращения шелушения и регресса воспаления мейбомиевых желез. Через неделю терапии отмечалось значительное уменьшение числа взрослых особей и личинок *Demodex spp.*, что говорит о снижении активности патологического процесса вплоть до полного регресса.

Курс терапии во всех группах составил 4 нед., с дальнейшим проведением профилактической терапии гелем «Демотен» только во 2-й группе.

Результаты

Клиническая оценка эффективности лечения розацеа выявила достоверную положительную динамику клинических симптомов разной степени выраженности в зависимости от метода терапии у всех больных (табл. 1).

В результате терапии наилучший результат был достигнут во 2-й группе, получавшей гель «Демотен» как в монотерапии, так и в комбинации с другими средствами. В подгруппе 2А уже на 1-й неделе лечения прекращался зуд и дискомфорт, снижалось количество воспалительных папул и папулопустулезных элементов, к 3-й неделе терапии наблюдался полный регресс высыпаний и субъективных ощущений. В подгруппе 2Б положительная динамика клинического процесса наблюдалась уже через 2 нед. после начала терапии, отмечалось уменьшение количества воспалительных элементов, выраженности гиперемии, а также уменьшение основных жалоб. В подгруппе 1Б отмечалась более слабая по сравнению с подгруппой 2Б положительная динамика, наблюдалось большее количество воспалительных элементов, появление небольшого количества новых папул, кожа была менее увлажненная, что сопровождалось ощущением дискомфорта. Также следует отметить, что в подгруппах 1А и 1Б у 3 человек к 3-й неделе терапии развились нежелательные явления, такие как стягивание кожи, зуд или дискомфорт, а также головная боль, связанные непосредственно с применением крема метронидазола, которые нивелировались после прекращения использования крема.

У 3 человек отмечалось обострение через 2 нед. после завершения курса терапии, у 2 — на 4-й неделе, у 6 — на 8-й неделе, у 5 — на 12-й неделе. В то время как во 2-й группе ремиссия сохранялась и через 4 нед. после окончания основной терапии, что было связано с профилактическим использованием геля 1 раз в день на протяжении всего периода наблюдения, обострение процесса отмечено через 4,5 нед. у 1 пациента, на 8-й неделе — у 2, на 12-й неделе — у 2 больных. Данные представлены на рис. 1.

Таким образом, было выявлено, что «Демотен» воздействует как на клещей рода *Demodex*,

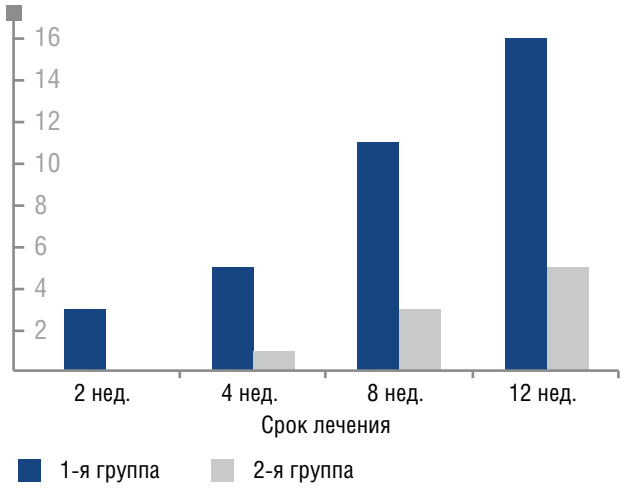


Рис. 1. Число пациентов, достигших ремиссии после лечения в исследуемых группах

ТАБЛИЦА 1 **Сравнительные показатели динамики ШДОР и ДИКЖ в результате лечения**

Сроки терапии	Шкала измерения	Подгруппа 1А (n = 16)	Подгруппа 1Б (n = 12)	Подгруппа 2А (n = 15)	Подгруппа 2Б (n = 14)
До лечения	ШДОР	8,25 ± 0,97	13 ± 1,1	8,2 ± 1,1	13,2 ± 1,0
	ДИКЖ	12,7 ± 1,1	15,2/16,1 ± 0,9	12,95 ± 0,9	15,2/16,0 ± 1,0
Через 2 нед. лечения	ШДОР	6,3 ± 1,0	10,1 ± 0,7	5,7 ± 0,9	9,8 ± 0,72
	ДИКЖ	11,4 ± 0,6	13,6 ± 0,6	10,9 ± 0,55	13,1 ± 0,3
Через 1 мес. лечения	ШДОР	3,2 ± 0,5	4,3 ± 0,8	2,95 ± 0,3	3,7 ± 0,5
	ДИКЖ	6,5 ± 0,5	8,1 ± 0,7	5,9 ± 0,5	7,2 ± 0,6

Примечание. $p < 0,05$.

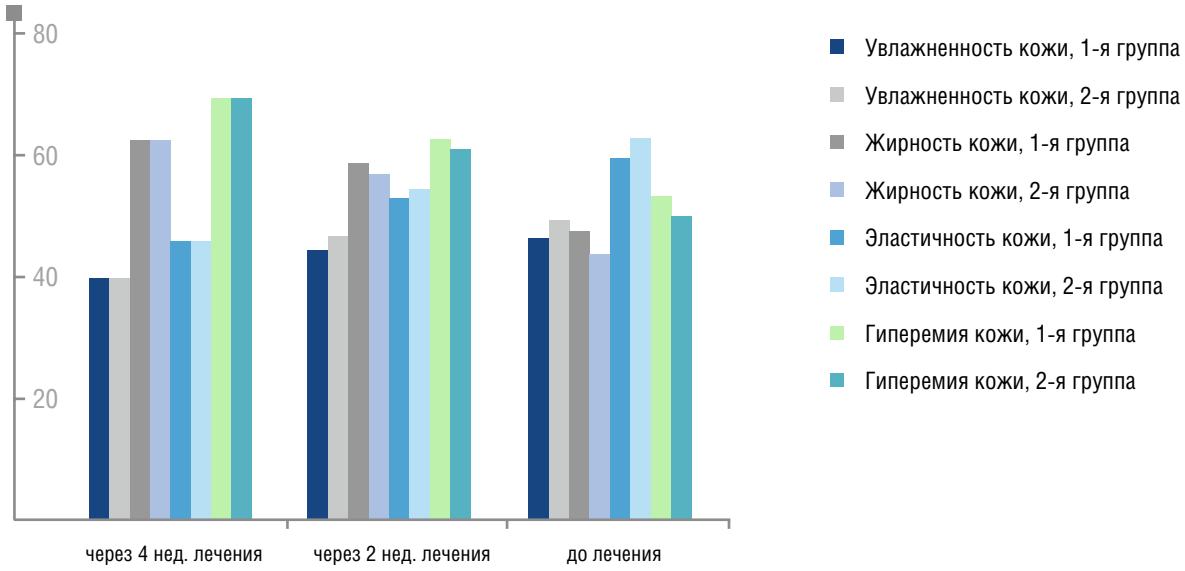


Рис. 2. Динамика показателей кожи в процессе терапии, исследованных на оборудовании «Multi skin center» (программа «Skin check up»)

ТАБЛИЦА 2 **Динамика количества взрослых клещей, личинок и яиц на фоне лечения (усредненные параметры)**

Срок наблюдения	Взрослые особи и личинки на 1 см^2				Яйца на 1 см^2			
	подгруппа 1А	подгруппа 1Б	подгруппа 2А	подгруппа 2Б	подгруппа 1А	подгруппа 1Б	подгруппа 2А	подгруппа 2Б
До лечения	14,3				12,2			
В конце 2-й нед. лечения	10,2	7,3	7,1	4,6	8,1	5,7	5,5	3,4
Через 1 мес. лечения	0,94	0,5	0,27	0,13	0,13	0,13	0,07	0,07

уменьшая численность их популяции, очищая кожу от продуктов их жизнедеятельности, что было выявлено в повторных соскобах с кожи лица, так и на другие микроорганизмы, способствующие хронизации и обострению процесса. Помимо этого гель нормализует салоотделение, одновременно с этим увлажняя кожу, снимая воспаление, способствуя быстрому заживлению ран, улучшая цвет и тургор кожи, что было установлено путем исследования кожных покровов на оборудовании «Multi skin center» (программа «Skin check up») до, во время и после лечения (рис. 2). Динамика количества взрослых клещей, личинок, яиц в соскобах с лица отражена в табл. 2.

Заключение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что включение геля «Демотен» в комплексную схему терапии демодикоза и папулопустулезной формы розацеа позволяет уменьшить сроки медикаментозного лечения, пролонгировать положительный эффект терапии, а также увеличить сроки ремиссии при использовании геля в профилактических целях. Может считаться перспективной схема наружной монотерапии розацеа легкой степени тяжести и демодикоза гелем «Демотен», а его клиническая и профилактическая эффективность, хорошие органолептические свойства, удобство применения заслужат внимание у врачей-дерматологов.

Литература

1. Pena G.P., Andrade Filho J.S. Is demodex really non-pathogenic? Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000; 42: 171—173.
2. Kogan B.G., Stepanenko V.I., Gorgol V.T. et al. Role of Demodex mites and Helicobacter infection in etiopathogenesis of rosacea,demodicoses, perioral dermatitis and acne disease. Eur Acad Dermatol Venerol 2003; 15 (3): 165.
3. Powell F.C. Rosacea and the pilosebaceous follicle. Cutis. 2004 sep; 74 (3 suppl): 9—12, 32—4.
4. Forton F., Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacia: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. Br J Dermatol 1993; 128: 650—659.
5. Lacey N., Delaney S., Kavanagh K. et al. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br O Dermatol 2007 Sep; 157 (3): 474—81.
6. Корсунская И.М., Тамразова О.Б., Бигвава С.С. Гель «Скинорен» в терапии розацеа. Рос. журн. кож. вен. бол. 2005; 3: 37—40.
7. Гребенников В.А., Темников В.Е. Изучение фототоксического компонента воспаления кожи при розовых угрях. Вестн. дерматол. и венерол. 1996; 3: 50—53.
8. Dupont C. The role of sunshine in rosacea. J Am Act Dermatol 1986; 15: 713—714.
9. Logan R.A., Griffiths W.A.D. Climatic factors and rosacea. In: Acne and related disorders. Eds. R. Marks, G. Plewig. London: Dunitz 1989; 311—315.
10. Скрипкин Ю.К. Хамаганова И.В., Иконникова Н.А. Розамет (метронидазол) 1% крем в комплексной терапии розацеа. Вестн. дерматол. и венерол. 2005; 3: 55—56.
11. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В. и др. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа. Вестн. дерматол. и венерол. 1999; 6: 28—30.
12. Карлова В.В., Ворушилина И.Е., Чеботарев В.В. и др. Пилобакт в терапии больных розацеа. Сибирский журн. дерматол. и венерол. 2005; 6: 33—34.
13. Быстрицкая Е.А., Быстрицкая Т.Ф., Чернакова Н.Н. Комплексный подход к лечению розацеа, демодикоза и акне у пациенток средней возрастной группы. Клин. дерматол. и венерол. 2006; 4: 29—31.
14. Бобров В.М. Розовые угри носа, осложненные демодикозом. Вестн. дерматол. и венерол. 1994; 4: 43—44.
15. Васильева М.С., Ланге А.Б. Популяции клещей-железниц при периоральном дерматите и розацеа. М: 2006; 135.
16. Ayres J., Ayres S. Demodecidosis in the human. Arch Dermatol 1961; 83: 816—27.
17. Курдина М.И., Потекаев Н.Н., Потекаев С.Н. и др. Современные представления о патогенезе розацеа. Вестн. дерматол. и венерол. 1998; 2: 16—21.
18. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea: Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004; 51 (3): 327—341.
19. Hu Q., Wang Y., Tong L. Relationship between the Demodex and bacteria infection in human rosacea. Zhongguo Oi Sheng Chong Xue Yu Oi Sheng Chong Bing Za Zhi 2004 Feb 28; 22 (1): 50—3.
20. Forton F., Cermaux M.A.,Brasser T. et al. Demodicosis and rosacea: epidermiology and significance in daily dermatologie practice. J Am Acad Dermatol 2005; 1: 74—87.
21. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М:Мед. книга; 2004: 164.
22. Полунин Г.С., Каспарова Е.А., Полунина Е.Г. Новый способ лечения блефаритов на основе препаратов природной гиалуроновой кислоты. Окулист, янв. 2005; 1.
23. Полунин Г.С., Каспарова Е.А., Полунина Е.Г. Клиническая эффективность блефарогелей в профилактике и лечении блефаритов. Новое в офтальмологии. 2004; 1: 44—47.
24. Кубанова А.А. и авт. коллектив, Дерматовенерология 2010, Клинические рекомендации. РОДВ. М: ДЭКС-Пресс: 203—210.

www.demoten.ru

Демотен

новый подход к лечению демодекоза

Клиническая эффективность, безопасность и переносимость 1% геля клиндамицина фосфата в терапии акне легкой и средней степени тяжести

А.В. Самцов, А.В. Сухарев, О.И. Бондарь, А.В. Патрушев, Р.Н. Назаров, А.А. Минченко

Clinical efficacy, safety and tolerance of clindamycin phosphate gel, 1%, in the treatment of mild to moderate acne

A.V. SAMTSOV, A.V. SUKHAREV, O.I. BONDAR, A.V. PATRUSHEV, R.N. NAZAROV, A.A. MINCHENKO

об авторах:

А.В. Самцов — д.м.н., профессор, начальник кафедры кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ»
А.В. Сухарев — д.м.н., профессор., зам. начальника кафедры кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ»
О.И. Бондарь — к.м.н., начальник отделения клиники кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ»
А.В. Патрушев — к.м.н., старший ординатор клиники кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ»
Р.Н. Назаров — к.м.н., младший научный сотрудник Научно-исследовательского центра ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ»
А.А. Минченко — врач-дерматовенеролог клиники кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ»

Представлены результаты проспективного открытого пострегистрационного сравнительного исследования монотерапии акне легкой и средней степени тяжести с воспалительным компонентом. Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 15 до 35 лет. Пациенты 1-й группы (n = 15) применяли препарат Клиндовит® в форме 1% геля, пациенты 2-й группы (n = 15) — эритромицин-цинковый комплекс в виде лосьона. Продолжительность лечения и наблюдения в исследовании составила 8 нед. Оценивались динамика клинических проявлений заболевания, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), психологический и социальный эффект воздействия акне (APSEA), частота и выраженность побочных явлений на фоне терапии. По результатам исследования сделан вывод об эффективности, безопасности и хорошей переносимости препарата Клиндовит® гель в качестве монотерапии акне легкой и средней степени тяжести с воспалительным компонентом.
Ключевые слова: **акне, клиндовит, эритромицин-цинковый комплекс.**

The authors present the results of a prospective, open-label, post-registration comparative study of the monotherapy of mild to moderate acne with an inflammatory component. 30 subjects aged 15—35 were engaged in the study. Subjects from Group 1 (n = 15) received Clindovit® in the form of 1% gel, and subjects from Group 2 (n = 15) received a combination of erythromycin and zinc in the form of lotion. The duration of treatment and participation in the study was 8 weeks. Dynamics of clinical manifestations of the disease, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psychological and Social Effects of Acne (APSEA), frequency and severity of adverse events against the background of treatment were assessed. The results of the study enabled the investigators to make a conclusion about efficacy, safety and good tolerance of Clindovit® gel as a monotherapy of mild to moderate acne with an inflammatory component.
Key words: **acne, Clindovit, combination of erythromycin and zinc.**

© А.В. Самцов и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: avsamtsov@mail.ru

Acne vulgaris — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными высыпаниями на коже в виде папул, пустул, узлов [1].

Вульгарные угри настолько распространены, что некоторые авторы предлагают термин «физиологические угри». На наш взгляд, с этим трудно согласиться по следующим причинам: во-первых, развитие акне связано с патофизиологическими процессами, проявляющимися различными первичными и вторичными элементами кожной сыпи, что, естественно, относится к патологическим состояниям; во-вторых, акне влияют на качество жизни, что определяет данное состояние как болезнь. По данным Д. Элинга, у 100% мальчиков и 90% девочек в пубертатном периоде развивается acne vulgaris [2].

J. Leyden приводит следующие цифры: 85% больных страдают акне в возрасте от 12 до 24 лет, 8% — в возрасте от 25 до 34 лет и 3% — в возрасте от 35 до 44 лет [3]. По данным W. Cunliffe и H. Collnick, во всем мире пациентов с акне стало не только больше, но и увеличилось количество трудноизлечимых форм. Это может быть обусловлено ухудшением экологической обстановки, приводящей к нарастанию генетических нарушений в популяции, а также увеличением резистентности к лекарственным препаратам и прежде всего к антибиотикам [4].

В последние годы проведено много исследований, посвященных изучению эффективности наружной терапии акне с воспалительным компонентом препаратами клиндамицина фосфата. Так, рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование эффективности 1% клиндамицина фосфата и плацебо, проведенное в течение 12 нед. у 46 больных с акне умеренно-тяжелой степени, доказало эффективность клиндамицина [6]. A. Katsambas и соавт. установили, что клиндамицин безопасен, эффективен и является альтернативой пероральному приему тетрациклина при лечении акне средней тяжести [7].

Исследования на добровольцах с высокой степенью колонизации *P. acnes* показали, что клиндамицин уменьшает ее уровень на 91% через 24 час., и на 99,9% через 2 нед. [8]. J. Wolf при лечении клиндамицином 249 пациентов в течение 12 нед. практически во всех случаях отметил положительный результат [9].

При двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности клиндамицина и его комбинации с бензоил пероксидом у 334 пациентов во всех случаях были получены положительные результаты, достоверно не различающиеся по группам [10].

В результате мультицентрового рандомизированного сравнительного исследования эффективности комбинированной терапии клиндамицином/бензоила пероксидом и эритромицином/бензоила пероксидом были достигнуты более хорошие результаты в первой группе, а также сделан вывод, что комбинация клиндамицина/ бензоил пероксида является альтернативой системной антибиотикотерапии [11].

Известно, что выбор лекарственной формы может существенно повлиять на эффективность терапии. В связи с этим было проведено 12-недельное сравнительное мультицентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности 1% геля клиндамицина, применяемого 1 раз в день, и 1% раствора клиндамицина, наносимого 2 раза в день. Под наблюдением находились 592 больных. Установлено, что 1% гель клиндамицина, назначаемый 1 раз в день, эффективен и безопасен и по своей эффективности превосходит 1% раствор клиндамицина, наносимого 2 раза в день [12].

В настоящее время в России появился новый препарат для местного применения, содержащий антибиотик клиндамицина фосфат (Клиндовит®, ОАО «АКРИХИН»), который выпускается в форме 1% геля. Клиндамицина фосфат после нанесения на кожу быстро гидролизуется фосфатазами в протоках сальных желез с образованием клиндамицина, обладающего антибактериальной активностью. Показана чувствительность всех исследованных штаммов *Propionibacterium acne* (*P. acnes*) к клиндамицину *in vitro* (МПК 0,4 мкг/мл), что объясняет эффективность препарата при лечении акне. После нанесения на кожу препарата количество свободных жирных кислот на поверхности кожи уменьшается примерно с 14 до 2%. Гель наносят тонким слоем на чистую сухую кожу пораженной области 2 раза в день. Курс лечения составляет 6—8 нед., что позволяет надежно снизить вероятность развития микробной резистентности, поскольку, по данным J. Ross и соавт., резистентность *P. acnes* начинает развиваться через 12—24 нед. после начала лечения топическими антибиотиками [5].

На кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии проведено исследование, основной целью которого была оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости препарата Клиндовит® в форме 1% геля у больных акне легкой и средней степени тяжести с воспалительным компонентом.

Материал и методы

Проведено пострегистрационное проспективное наблюдательное открытое сравнительное исследование.

В выборку включили 30 больных акне легкой или средней степени тяжести. Возраст больных колебался от 15 до 35 лет. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 20 лет.

Критерии включения: подписание информированного согласия, мужчины и женщины любой расовой принадлежности, возраст 16—35 лет, установленный клинический диагноз акне легкой или средней степени тяжести с воспалительным компонентом.

К критериям исключения относилась повышенная чувствительность к любому компоненту препарата Клиндовит® или эритромицин-цинкового комплекса.

Пациенты случайным образом были разделены на группы: больные 1-й группы (n = 15) получали лечение препаратом Клиндовит® 1% гель; больные 2-й группы (n = 15), в которой проводилось лечение препаратом эритромицин-цинкового комплекса в форме лосьона.

Исследуемые препараты применялись наружно 2 раза в день (утром и вечером) на пораженные участки кожи. На протяжении периода применения пациенты могли продолжать прием других препаратов, назначенных для лечения сопутствующих заболеваний.

В ходе исследования учитывали дерматологический и соматический анамнез, проводили клинический осмотр и оценку степени тяжести акне, определяли дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), психологический и социальный эффект акне (APSEA).

Эффективность терапии оценивали как значительное улучшение, улучшение, незначительное улучшение, без эффекта или ухудшение. Безопасность определялась по наличию и характеру нежелательных явлений.

Результаты

В 1-ю группу включили 7 мужчин и 8 женщин (возраст от 15 до 32 лет), из которых 10 больных имели заболевание легкой степени тяжести и 5 — средней. Во 2-ю группу вошли 9 мужчин и 6 женщин (возраст от 20 до 35 лет) с угревой болезнью легкой (n = 12) и средней (n = 3) степени. Критерии классификации акне по степени тяжести, а также распределение всех пациентов по возрастным группам и полу представлены в табл. 1 и 2.

После применения 1% геля Клиндовит® зарегистрировано снижение ДИКЖ на 41,1% по сравнению с исходными данными. ДИКЖ после применения препарата эритромицин-цинкового комплекса снизился на 35,5% (рис. 1).

При использовании препарата Клиндовит® было выявлено снижение APSEA на протяжении всего периода исследования, в то время как при применении эритромицин-цинкового комплекса отмечалось снижение APSEA к 4—5-й нед., после чего происходило увеличение количества баллов, что связано с появлением нежелательных эффектов нанесения препарата (рис. 2).

ТАБЛИЦА 1 **Критерии классификации акне по степени тяжести (Vincent H. и соавт., цит. по [13])**

Проявления акне	Преимущественный тип поражений	Степень тяжести		
		легкая	средняя	тяжелая
Невоспалительные высыпания	Закрытые или открытые комедоны	Мало/локализованные	Много	Очень много/обширное поражение
Воспалительные высыпания	Папулы	Мало/нет	Много	Очень много
	Пустулы	Локализованные	Мало	Обширное поражение
	Узлы	Нет	Мало	Много
Осложнения	Рубцы Стойкие пигментные изменения Келоиды	Нет	Нет	++++++
Психосоциальное воздействие		+	++	+++

ТАБЛИЦА 2 **Распределение пациентов по возрастным группам и полу**

Возраст пациентов	Женщины	Мужчины	Всего
15—20 лет	4	3	7
21—25 лет	3	4	7
26—30 лет	5	8	13
≥ 31 года	2	1	3
Итого пациентов	14	16	30

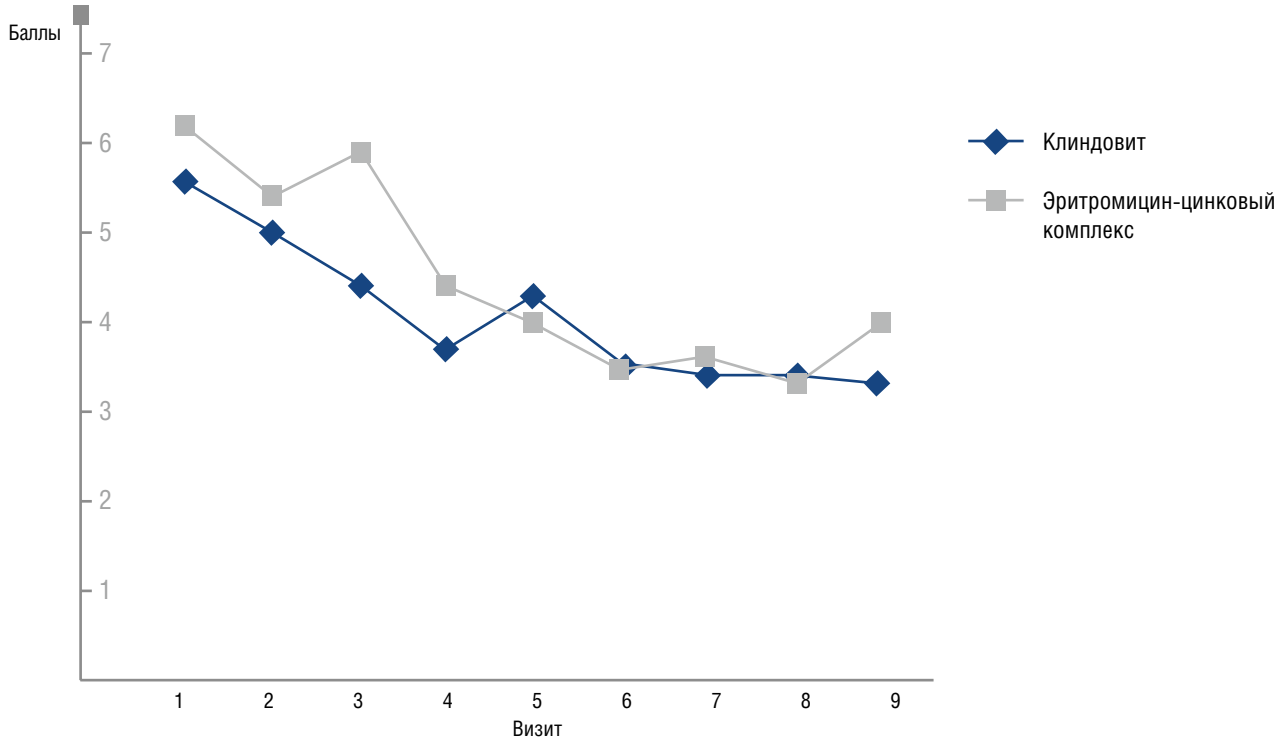


Рис. 1. Динамика индекса ДИКЖ в процессе лечения

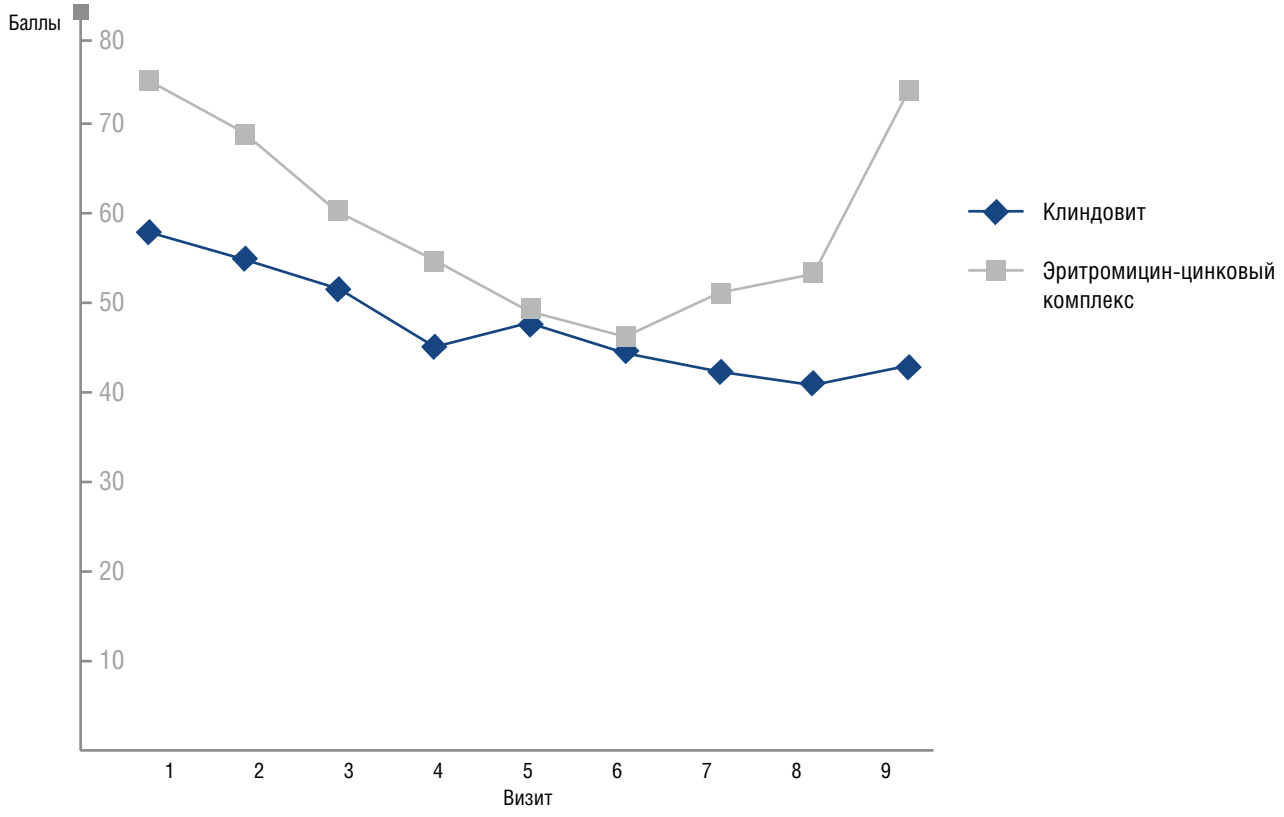


Рис. 2. Динамика показателя APSEA в процессе лечения

Средняя продолжительность лечения 1% гелем Клиндовит® при акне легкой степени тяжести составила 4,7 нед., лосьоном эритромицин-цинкового комплекса — 4,3 нед.; при акне средней степени тяжести — 7,8 и 7,3 нед. соответственно.

По завершении курса лечения значительное улучшение отмечалось у 10 (66,7%) пациентов 1-й группы и у 9 (60,0%) пациентов 2-й группы; улучшение — у 3 (20,0%) и 5 (33,3%) пациентов соответственно; незначительное улучшение — у 2 (13,3%) и 1 (6,6%) пациента соответственно. Пациентов без эффекта или с ухудшением процесса не было (рис. 3).

В группе с использованием препарата Клиндовит® сухость кожи отметил 1 (6,6%) пациент, жжение кожи после нанесения препарата беспокоило 4 (26,6%) человек; в группе с использованием препарата эритромицин-цинкового комплекса сухость кожи отмечалась у 11 (73,3%) пациентов, жжение — у 9 (60%) (рис. 4).

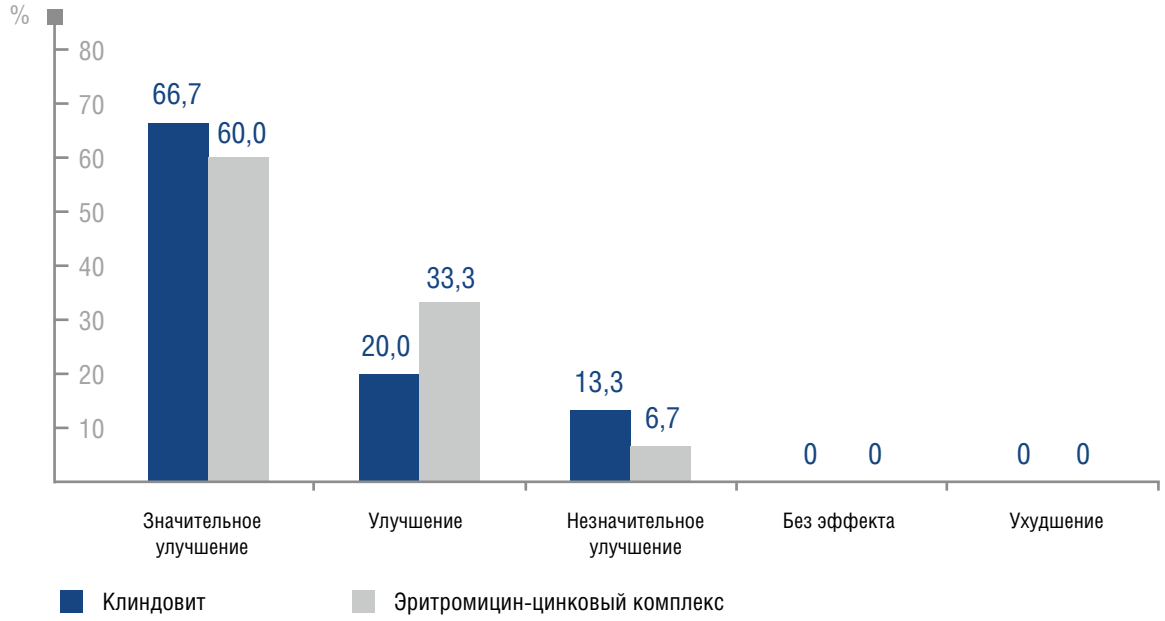


Рис. 3. Оценка врачом эффективности терапии исследуемыми препаратами

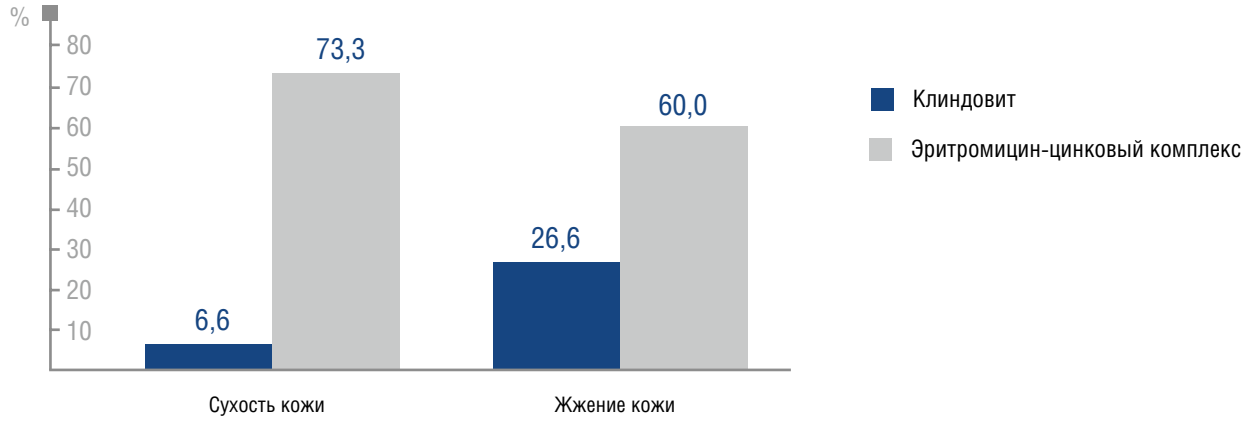


Рис. 4. Оценка безопасности терапии исследуемыми препаратами

Выводы

1. Препарат Клиндовит® 1% гель показал высокую эффективность (сопоставимую с эритромицин-цинковым комплексом) в качестве средства монотерапии при лечении акне легкой и средней степени тяжести с воспалительным компонентом.

2. Сроки лечения препаратом Клиндовит® и препаратом эритромицин-цинкового комплекса не имеют существенных различий.

3. Частота и выраженность побочных эффектов (сухость и жжение кожи) при применении 1% геля Клиндовит® значительно меньше, чем при использовании препарата эритромицин-цинкового комплекса.

Таким образом, гель Клиндовит® является эффективным, безопасным, удобным в применении препаратом для лечения акне легкой и средней степени тяжести и может быть рекомендован для широкого применения.

Литература

1. Strauss J., Krowchuk D., Leyden J. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 651—63.
2. Элинг Д. Секреты дерматологии. СПб; 1999: 513.
3. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 200—10.
4. Cunliffe W.J., Collnick H. Diagnosis and management. 2001; 166.
5. Ross J., Eady E., Jonathan H. et al. Clinical Resistance to Erythromycin and Clindamycin in Cutaneous Propionibacteria Isolated from Acne Patients Is Associated with Mutations in 23S rRNA. Antimicrobial agents and Chemotherapy 1997; 5: 1162—1165.
6. Kuhlman D.S., Callen J.P. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. Cutis. 1986; 38: 203—206.
7. Katsambas A., Towarky A.A., Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol 1987; 116: 387—391.
8. Leyden J. Effect of topical benzoyl peroxide/clindamycin versus topical clindamycin and vehicle in the reduction of Propionibacterium acnes. Cutis 2002. Jun; 69 (6): 475—80.
9. Wolf J.E. Jr., Kaplan D., Kraus S.J. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol 2003; 49: S211—217.
10. Lookingbill D., Chalker D., Lindholm J.S. et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoil peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 590—595.
11. Leyden J.J., Hickman J.G., Jarratt M.T. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. J Cutan Med Surg. 2001 Jan-Feb; 5 (1): 37—42.
12. Alirezaï M., Gerlach B., Horvath A. et al. Results of a rundomised multicentre study comparing a new water based gel of clindamycin 1% versus clindamycin 1% topical solution in the treatment of acne vulgaris. JEADV 2005; 15: 274—278.
13. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. Монография — М: ООО «ЮТКОМ» 2009; 288: илл.

Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии

А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя, Н.Н. Мурашкин, И.А. Игонина, А.Ю. Епифанова, Н.А. Слесаренко

Microbial eczema: new potential of combined topical treatment

A.L. BAKULEV, S.S. KRAVCHENYA, N.N. MURASHKIN, I.A. IGONINA, A.YU. YEPIFANOVA, N.A. SLESARENKO

об авторах:

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России
С.С. Кравченя — к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России
Н.Н. Мурашкин — к.м.н., зав. отделением ГУЗ «Краснодарский краевой кожно-венерологический диспансер»
И.А. Игонина — ассистент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России
А.Ю. Епифанова — клинический ординатор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России
Н.А. Слесаренко — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России

У больных микробной экземой проведена оценка клинической эффективности и безопасности препарата Супироцин-Б.
С помощью динамической оценки индексов EASI, ДИШС, ДИКЖ, а также бактериоскопических исследований показано, что отчетливые позитивные результаты, полученные при использовании мази Супироцин-Б у больных микробной экземой, связаны с мощным антибактериальным действием топического антибиотика мупироцина, а также высокой местной противовоспалительной активностью бетаметазона дипропионата.

Ключевые слова: **микробная экзема, клиническая эффективность, мупироцин, бетаметазона дипропионат.**

The authors assessed clinical efficacy and safety of Supirocin-B for patients suffering from microbial eczema.
The dynamic assessment of EASI, Dermatological Index of Symptom Scale, DLQI and results of bacterioscopic examination showed that evident positive results of the use of Supirocin-B in patients suffering from microbial eczema are related to the strong antibacterial action of such a topical antibiotic as Mupirocin as well as high topical anti-inflammatory action of betamethasone dipropionate.

Key words: **microbial eczema; clinical efficacy; Mupirocin; betamethasone dipropionate.**

Экзема является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи и составляет 30—40% среди всех кожных заболеваний [1]. Микробная экзема — хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, мокнутием, зудом и своеобразной аллергической реакцией сенсибилизированной кожи на продукты распада микроорганизмов и их токсины, развивающейся на фоне длительно существующего пиогенного очага при нарушении важнейших регуляторных систем организма [2—5].

В последние годы микробная экзема имеет тенденцию к тяжелому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением процесса на коже и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [6, 7].

Полученные А.А. Кубановой (1986) сведения о генетических маркерах экзематозного процесса легли

© А.Л. Бакулев и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: al_ba05@mail.ru

в основу современных представлений о механизмах реализации наследственной предрасположенности к развитию иммунопатологических состояний [8].

В настоящее время большинство авторов отводят ведущее место в патогенезе микробной экземы разнообразным иммунным нарушениям. От состояния иммунной системы во многом зависит реактивность организма на внедрение инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы, грибы и паразиты [9, 10]. Закономерно, что измененная реактивность организма имеет ведущее значение в формировании микробной экземы [9, 11]. При первичных, генетически обусловленных иммунодефицитных состояниях, или, чаще, при вторичных изменениях иммунитета в ответ на внедрение микробных или химических аллергенов развивается слабый иммунный ответ. Возникающая как следствие персистенция аллергенов приводит к еще большей дисфункции иммунной системы, развитию того или иного клинического синдрома. Одним из клинических вариантов данного этапа нарушения адаптационных реакций и является микробная экзема [12, 13].

В настоящее время установлено, что Т-лимфоцитам отводится инициирующая роль в патогенезе экземы. Появление стафилококковых суперантигенов, экзотоксинов, энзимов резко усиливает иммунное воспаление в коже, приводя к тяжелым обострениям экземы и накоплению пула Т-клеток памяти, имеющих тропизм к дермальным антигенам. Этим клеткам с фенотипом (CD45RO+) принадлежит ведущая роль в аллергическом воспалении, реализуемом по типу гиперчувствительности замедленного типа. Поступая в кожу, CD45RO+ активизируются, продуцируют цитокины, хемокины и другие медиаторы воспаления, которые воздействуют на иммунокомпетентные клетки, вовлекая их в каскад воспалительных реакций.

Активация макрофагов (клеток Лангерганса), являющихся основными клетками, регулирующими иммунный ответ в коже, приводит к секреции разнообразных цитокинов, в частности, интерлейкинов (ИЛ) -1α, -1β, -8, -6 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), которые, действуя аутокринным и/или паракринным путем, вызывают нарушения самоограничения воспалительных процессов в эпидермисе. Кроме того, экспрессия адгезивных молекул (например, Е-селектинов) эндотелиальными клетками, вызванная костимуляцией ИЛ-1 и ФНО-α, способствует миграции лейкоцитов из кровотока в очаги воспаления на коже. При этом происходит возвращение в кожу CD4+ Т-лимфоцитов памяти, экспрессирующих интегрин CLA (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen — кожный лимфоцитосвязанный антиген). Данные лимфоциты также активизируются, что влечет за собой продукцию еще большего числа цитокинов [14]. Считается, что роль процессинга и презентации антигенного материала Т-лимфоцитам отводится клеткам Лангерганса. Данные клетки являются центром эпителиальной пролиферативной единицы, определяющим организацию эпидермального пласта. Число эпидермальных клеток Лангерганса при экземе снижается. Согласно сведениям E. Galli и соавт. (2010) у больных экземой количество данных клеток, наоборот, резко увеличивается, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия в эпидермисе и запускает процессы гиперпролиферации [14].

Привлечение лимфоцитов в эпидермис — сложный процесс, включающий транссудацию, перемещение через соединительную ткань дермы и, в конечном счете, миграцию. Переплетенная сеть цитокинов и хемокинов обеспечивает условия для перемещения лейкоцитов, в то время как различные молекулы адгезии регулируют межклеточные взаимодействия с субстратом. Первично в патологический процесс при экземе вовлекаются Т-хелперы 1-го типа, основной функцией которых является участие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона-γ (ИФН-γ), а также супрессия В-лимфоцитарной активности [7]. При экземе основной хемотоксический сигнал Т-хелперы (CD4+) получают от ИЛ-12, и если Т-хелперы 1-го типа запускают иммунные реакции в эпидермисе, то Т-супрессоры (CD8+) являются основным исполнителем этих реакций. Дальнейшая активация общего и местного иммунитета при экземе сопровождается синтезом и секрецией Т-клетками ряда цитокинов, предположительно ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1α, ИЛ-1β ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ и ФНО-α, дающих разнонаправленный эффект [15].

В стандартных условиях микрофлора кожи не только не причиняет никакого вреда, но даже помогает организму бороться с патогенными микробами. В основе этого феномена лежат антагонистические отношения между различными видами бактерий. Так, кишечная палочка является антагонистом брюшнотифозной и дизентерийной палочек, стрептококка и стафилококка, а белый кожный стафилококк — антагонист золотистого стафилококка. Стафилококки вырабатывают вещество, оказывающее бактерицидное действие на палочки β-гемолитического стрептококка. У здоровых людей основу микробиоценоза кожи составляют стафилококки, стрептококки, сарцины, дифтероиды, почвенные и грамположительные палочки, плесневые грибы и др. [16, 17].

В патогенезе микробной экземы ведущую роль играют патогенные стафилококки, а также различные микробные ассоциации. Повышенные титры стрепто- и стафилокиназы, стрептолизина-О и стафилолизина, положительные кожно-аллергические реакции со специфическим антигеном, выявление сывороточных антител к тканевым антигенам подтверждают наличие аллергического состояния

и сенсибилизацию к стрептококку и стафилококку у больных микробной экземой [2, 18].

У пациентов с данным дерматозом имеется выраженный дисбиоз кожи в очагах поражения, проявляющийся снижением доли облигатных эпидермальных стафилококков до 40—50% и значительным возрастанием количества условно-патогенной и патогенной флоры, нередко встречаются ассоциации микроорганизмов и микоценозы [19].

Высокой обсемененности кожи микроорганизмами, вероятно, способствуют особенности рогового слоя при хронических дерматозах: увеличение выделения воды через эпидермис, существенное нарушение секреции сальных желез, нарушение кератинизации. Микробные аллергены обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсибилизации организма и способствует перестройке иммунного ответа. Микробная сенсибилизация является пусковым, поддерживающим и отягчающим фактором у больных экземой [20—22].

В этой связи устранение действия различных инфекционных факторов при микробной экземе является ключевым направлением лечения пациентов [2, 13, 23].

В отличие от антибиотиков системной направленности преимущественно селективные топические антибактериальные препараты немногочисленны и маловостребованы специалистами. В последние годы появился новый топический антибиотик мупироцин, который превосходит многие препараты, используемые наружно (неомицин, бацитрацин, фузидиевая кислота, полимиксин В, тетрациклин) по антибактериальному действию. Более того, по данным Т.М. Богдановича, Л.С. Страчунского (1999), мупироцин при топическом применении не уступает по своей эффективности ряду системных антибактериальных средств (эритромицину, ампициллину, цефалексину) [24].

Антибактериальное действие мупироцина связано с нарушением синтеза РНК и белков бактериальной клетки. В низких концентрациях препарат оказывает бактериостатическое действие, однако при накоплении непосредственно в коже в течение 24—36 ч. он проявляет выраженные бактерицидные свойства. Препарат обладает высокой активностью в отношении стафилококков (в том числе метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*; штаммов, устойчивых к аминогликозидам, макролидам, линкосамидам, фузидиевой кислоте, тетрациклину, хлорамфениколу), стрептококков, а также ряда других патогенных бактерий. Немаловажно, что антибактериальное действие мупироцина на представителей нормальной микрофлоры человека, создающих естественный защитный барьер кожи, незначительное. Ввиду низкой способности мупироцина абсорбироваться через кожу его системная абсорбция оказывается крайне низкой. При этом данный топический препарат хорошо проникает в поверхностные слои кожи, где сохраняется длительно и стабильно [25].

Весьма перспективным представляется комбинация мупироцина и топических глюкокортикостероидов, которая имеется у нового топического препарата «Супироцин Б». В его состав входят два активных компонента — мупироцин и бетаметазона дипропионат.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности применения мази «Супироцин-Б» (производитель Glenmark, Индия) у больных микробной экземой в фазе обострения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 80 пациентов (37 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 20 до 63 лет с микробной экземой.

Пациенты 1-й группы (n = 40) получали топическую терапию мазью флуоцинолона ацетонида в сочетании с гентамициновой мазью 2 раза в день в течение 14 дней. Больным 2-й группы (n = 40) назначали мазь «Супироцин-Б» 2 раза в день на протяжении 14 дней. Кроме того, все больные получали стандартную гипосенсибилизирующую терапию.

Распространенность и степень тяжести экзематозного процесса, а также эффективность проводимой терапии оценивали путем расчета индекса EASI и дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС).

Изменение качества жизни под влиянием имеющихся объективных и субъективных симптомов оценивали с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Оценку клинической эффективности проводили на 7-й и 14-й дни лечения.

Для верификации микробных агентов применяли бактериоскопическое исследование содержимого пустул и отделяемого эрозий.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel XP. Использовался параметрический t-критерий Стьюдента.

О безопасности терапии судили по частоте возникновения неблагоприятных побочных эффектов.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов, получавших флуоцинолона ацетонид в сочетании с гентамициновой мазью, величина индекса EASI до лечения составила 36 ± 0,1, индекса ДИШС — 17 ± 0,3. На 7-й день терапии существенных изменений данных индексов зафиксировано не было (соответственно 34 ± 1,7; $p > 0,05$ и 16 ± 0,2; $p > 0,05$). Лишь на 14-й день лечения в данной группе больных констатировано статистически значимое снижение индекса EASI до 25 ± 0,3 ($p < 0,001$) и ДИШС до 10 ± 0,1 ($p < 0,001$).

У больных, лечившихся мазью «Супироцин-Б», индекс EASI до лечения составил 37 ± 0,7, индекс

ДИШС — 18 ± 0,2. Уже к 7-му дню терапии величина EASI снизилась до 22 ± 0,3 ($p < 0,001$), а ДИШС — до 9 ± 0,1 ($p < 0,001$). К моменту окончания терапии значение индекса EASI уменьшилось в 4,6 раза по сравнению с исходным в исследуемой группе (8 ± 0,2, $p < 0,001$) и в 3,1 раза по сравнению с лицами, окончившими топическую терапию флуоцинолона ацетонидом и гентамициновой мазью ($p < 0,001$). Более того, величина ДИШС по окончании лечения «Супироцином-Б» снизилась в 6 раз по сравнению с исходной (3 ± 0,2, $p < 0,001$) и в 3 раза по сравнению с анализируемым показателем у лиц, применявших флуоцинолона ацетонид и гентамициновую мазь ($p < 0,001$) (рис. 1, 2).

Таким образом, в группе пациентов, применявших мазь «Супироцин-Б», зарегистрировано более раннее и отчетливое уменьшение площади поражения кожи и тяжести течения экзематозного процесса в сравнении с лицами, лечившимися флуоцинолона ацетонидом в комбинации с гентамициновой мазью ($p < 0,05$), что является ярким достоверным критерием эффективности местной монотерапии «Супироцином-Б» (рис. 3, 4).

Величина индекса ДИКЖ до лечения составила 21,8 ± 1,3 в группе лиц, получавших флуоцинолона ацетонид в сочетании с гентамициновой мазью, и 22,9 ± 0,3 у больных, применяв-

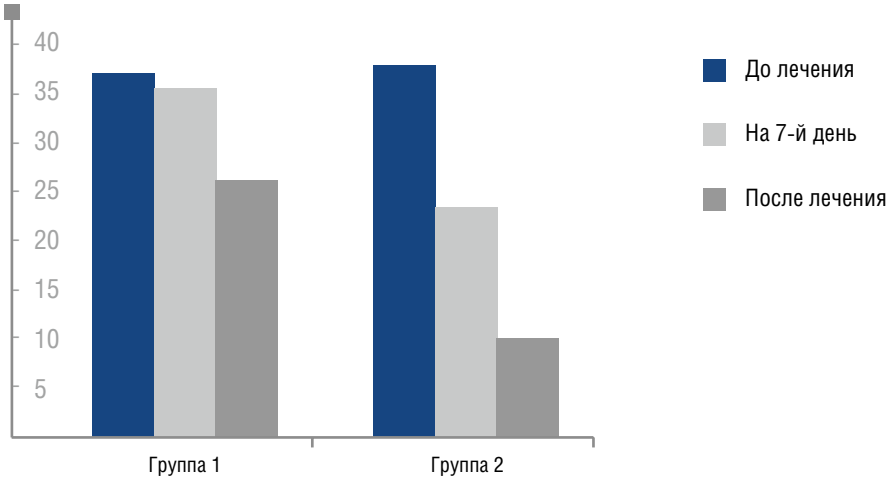


Рис. 1. Величины индекса EASI (в ед.) у больных микробной экземой в процессе терапии

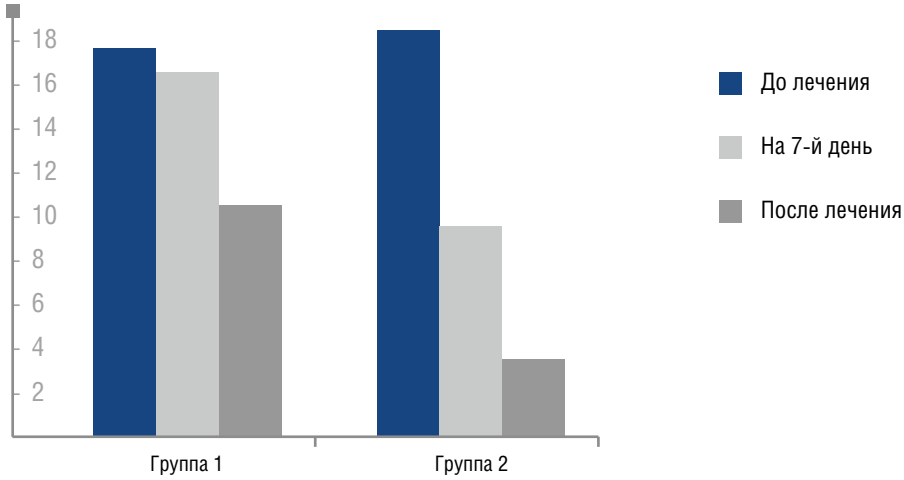


Рис. 2. Величины индекса ДИШС (в ед.) у больных микробной экземой в процессе лечения

а *б*

Рис. 3. Микробная экзема у больного М.
Очаги поражения на коже лица до лечения (*а*) и после применения мази «Супироцин-В» (*б*)

а *б*

Рис. 4. Микробная экзема у больного Г.
Высыпания на коже голеней до лечения (*а*) и после применения мази «Супироцин-В» (*б*)

ших мазь «Супироцин-В». На 7-й день терапии «Супироцином-Б» индекс ДИКЖ снижался до 8 ± 1,3 ($p < 0,001$), а у пациентов, лечившихся флуоцинолона ацетонидом и гентамициновой мазью, практически не изменялся (19,4 ± 0,5, $p < 0,001$).

При сравнении абсолютных значений ДИКЖ на момент окончания терапии констатировали более значимое улучшение качества жизни пациентов с микробной экземой, лечившихся «Супироцином-Б» (соответственно 17,3 ± 0,5 и 3,7 ± 0,1; $p < 0,001$) (рис. 5).

При бактериоскопическом исследовании в обеих анализируемых группах больных до лечения в 100% случаев был выявлен St. aureus, в 56% — в ассоциации со Streptococcus spp. На 7-й день наружной терапии при бактериоскопических исследованиях St. aureus был идентифицирован у 29 (72,5%) больных микробной экземой, получавших флуоцинолона ацетонид в сочетании с гентамициновой мазью, а ассоциация *St. aureus* и *Streptococcus spp*. выявлена у 18 (45%) пациентов (рис. 6, 7).

В аналогичный период у группы больных, применявших мазь «Супироцин-Б», St. aureus идентифицировали в 8 (20%) случаях, а микст-инфекцию — у 4 (10%) больных.

К 14-му дню лечения флуоцинолона ацетонидом и гентамициновой мазью золотистый стафилококк обнаруживался на поверхности кожного покрова в очагах поражения у 12 (30%) пациентов, в ассоциации с Streptococcus spp. — у 10 (25%) больных. В группе лиц, применявших мазь «Супироцин-Б», на момент окончания терапии Streptococcus spp. бактериоскопически не верифицировался, а золотистый стафилококк обнаруживался лишь у 2 (5%) больных.

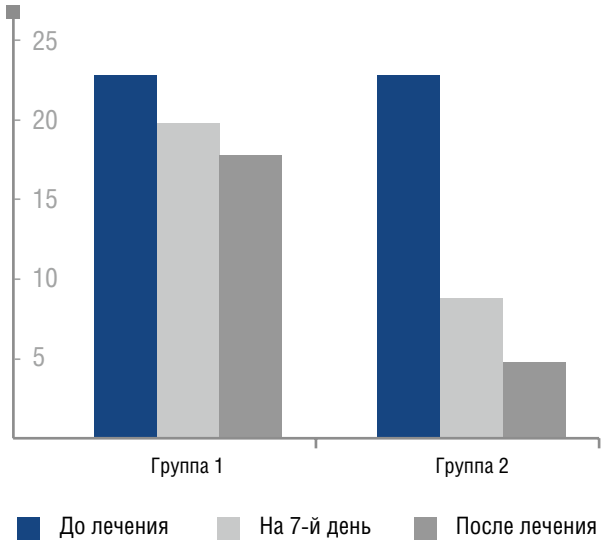


Рис. 5. Величины индекса ДИКЖ (в ед.) у больных микробной экземой в процессе лечения

В группе пациентов, получавших мазь «Супироцин-Б», неблагоприятных побочных реакций зафиксировано не было. У 12 (30%) больных, использовавших в качестве топической монотерапии флуоцинолона ацетонид и гентамициновую мазь, в процессе лечения отмечали усиление зуда и появление жжения в очагах.

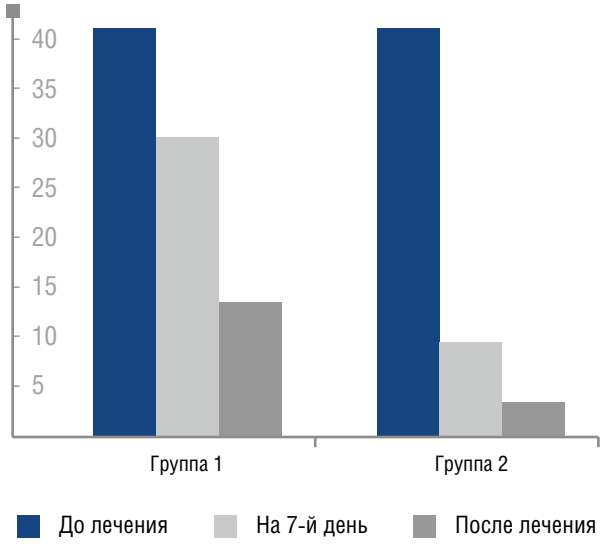


Рис. 6. Число больных микробной экземой с верифицированным золотистым стафилококком в очагах поражения кожи

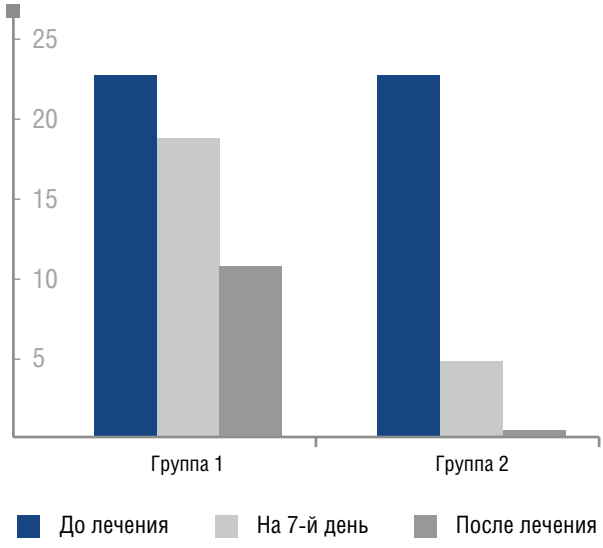


Рис. 7. Число больных микробной экземой, имеющих ассоциацию золотистого стафилококка и *Streptococcus spp*. на коже

Вывод

Отчетливые позитивные результаты, полученные нами при использовании мази «Супироцин-Б», связаны с высокой местной противовоспалительной активностью бетаметазона дипропионата и мощным антибактериальным действием мупироцина, что позволяет рекомендовать применение «Супироцина-Б» в качестве препарата выбора для короткого курса топической монотерапии микробной экземы.

Литература

1. Charles J., Pan Y., Miller G. Aust Fam Physician. Eczema. 2011 Jul: 40 (7): 467.
2. Кубанова А.А. (ред.) Дерматовенерология (Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов). М: ДЭКС-Пресс 2010; 428.
3. Molin S., Vollmer S., Weiss E.H. et al. Deletion of the late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C may promote chronic hand eczema with allergic contact dermatitis. J Investig Allergol Clin Immunol 2011; 21 (6): 472—9.
4. Brown S.J., McLean W.H. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. J Invest Dermatol 2009 Mar; 129 (3): 543—52.
5. Treadwell P.A. Eczema and infection. Pediatr Infect Dis J 2008 Jun; 27 (6): 551—2.
6. Sohn A., Frankel A., Patel R.V. et al. Eczema. Mt Sinai J Med 2011 Sep–Oct; 78 (5): 730—9.
7. Shams K., Grindlay D.J., Williams H.C. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009—2010. Clin Exp Dermatol 2011 (Aug); 36 (6): 573—7.
8. Кубанова А.А., Васильева Л.Л., Алексеева Л.В., Дмитриева Н.Г. Состояние иммунной системы у больных экземой. Вестн. дерматол. и венерол. 1983; (8): 16—19.
9. Кубанова А.А., Делекторский В.В. Ультраструктурная характеристика нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и количественная оценка цитоплазматических гранул у больных экземой. Вестн. дерматол. 1986; 6: 8—11.
10. Lin X.R. Discussion on integrative medical research of treatment of eczema. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2008 Aug; 28 (8): 678—80.
11. Biagini Myers J.M., Khurana Hershey G.K. Eczema in early life: genetics, the skin barrier, and lessons learned from birth cohort studies. J Pediatr 2010 Nov; 157 (5): 704—14.
12. Bartlett A. Adult eczema. Nurs Stand 2010 Jun 30 — Jul 6; 24 (43): 51.
13. Hughes A.M., Crouch S., Lightfoot T. et al. Eczema, birth order, and infection. Am J Epidemiol 2008 May 15; 167 (10): 1182—7.
14. Galli E., Ciucci A., Cersosimo S. et al. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms. Int J Immunopathol Pharmacol 2010 Apr — Jun; 23 (2): 671—5.
15. McPherson T., Sherman V.J., Aslam A. et al. Filaggrin null mutations associate with increased frequencies of allergen-specific CD4+ T-helper 2 cells in patients with atopic eczema. Br J Dermatol 2010 Sep; 163 (3): 544—9.
16. Werfel T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema. MMW Fortschr Med 2009 May 7; 151 (19): 31—4.
17. Tanaka T., Satoh T., Yokozeki H. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection. J Dermatol 2009 Aug; 36 (8): 462—5.
18. Lawton S. Assessing and treating adult patients with eczema. Nurs Stand. 2009 Jul 1—7; 23 (43): 49—56.
19. Lundell A.C., Hesselmar B., Nordström I. et al. High circulating immunoglobulin A levels in infants are associated with intestinal toxigenic Staphylococcus aureus and a lower frequency of eczema. Clin Exp Allergy 2009 May; 39 (5): 662—70.
20. Haslund P., Bangsgaard N., Jarløv J.O. et al. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. Br J Dermatol 2009 Oct; 161 (4): 772—7.
21. Stollery N. Eczema. Practitioner. 2009 Apr; 253 (1717): 33—5.
22. Jayasekera A., Jennings L., Holden C.R. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in skin disease affects mainly elderly patients with eczema and leg ulcers who have associated chronic disease. Acta Derm Venereol 2008; 88 (2): 156—8.
23. Chang C., Keen C.L., Gershwin M.E. Treatment of eczema. Clin Rev Allergy Immunol 2007 Dec; 33 (3): 204—25.
24. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупироцин: уникальный антибиотик для местного применения. Клин. микробиол. и антимикробн. химиотер. 1999; 1: 57—65.
25. Глухенький Б.Т. Лечение пациентов с гнойничковыми заболеваниями кожи мазью «Бактробан» (Мупироцин). Укр. мед. часопис. 1999; 4 (12): VII—VIII.

Косметология

ЭМОЛИУМ

комплексные эмоленты

Новшество для чувствительной и нежной кожи малышей!

ЭМОЛИУМ - КОМПЛЕКСНЫЙ ЭМОЛЕНТ ДЛЯ УХОДА И ОЧИЩЕНИЯ СУХОЙ И АТОПИЧНОЙ КОЖИ МАЛЫШЕЙ, ДЕЙСТВУЮЩИЙ В 4-Х НАПРАВЛЕНИЯХ:

- восстановление гидролипидной пленки
- обогащение межклеточными липидами
- увлажнение и удержание воды в коже
- устранение жжения и зуда

① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩

ТРИАКТИВНЫЕ СРЕДСТВА

1. Триактивный крем
2. Триактивная эмульсия для купания

СПЕЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА УХОДА

3. Специальный крем
4. Специальная эмульсия

СРЕДСТВА ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОГО УХОДА

5. Крем
6. Эмульсия для тела

УХОД ЗА КОЖЕЙ ГОЛОВЫ И ВОЛОСАМИ

7. Увлажняющий шампунь
8. Эмульсия для сухой кожи головы

ОЧИЩАЮЩИЕ СРЕДСТВА

9. Кремовый гель для умывания
10. Эмульсия для купания

КОСМЕТИКА ЭМОЛИУМ РЕКОМЕНДОВАНА ДЛЯ ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ.
ПРОДАЕТСЯ ТОЛЬКО В АПТЕКЕ.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: АО «НЕПЕНТЕС», УЛ. ГВЯЗДИСТА 69F, 01-651, ВАРШАВА, ПОЛЬША
WWW.EMOLIUM.RU

Влияние лазерной и туменесцентной липосакции на ретракцию и тургор кожи[1]

H. Михайлова, B. di Bernardo

об авторах:
H. Михайлова — главный врач клиники «Реформа», Москва
B. di Bernardo — пластический хирург, Университет штата Нью-Джерси, США

Описаны клинические результаты процедуры лазерной липосакции по технологии ««мультиплекс»». Дана сравнительная количественная оценка влияния лазерной и туменесцентной липосакции на сокращение кожи и ее тургор на примере трех пациентов. Обработка локальных жировых отложений лазерным излучением дала повышение тургора и эластичности кожи в области липосакции у всех испытуемых, при этом ретракция и повышение упругости кожи были более выраженными по сравнению с традиционным методом липосакции.
Ключевые слова: **лазерная липосакция, туменесцентная липосакция, лазерное излучение, лазерный липолиз, технология Multiplex.**

??????
Key words: **????????**

В последние годы отмечается рост числа пациентов, обращающихся с жалобами на локальные жировые отложения, что составляет актуальную проблему современной эстетической медицины. И хотя в арсенале специалистов существуют методы коррекции этого эстетического недостатка, считать их совершенными пока не представляется возможным. Даже применение такого проверенного временем и признанного метода, как липосакция, связано с рядом сложностей, в частности, недостаточным сокращением кожи в зоне проведения процедуры и снижением ее тургора. Поэтому поиск новых, более эффективных методов коррекции остается актуальным направлением научных исследований.

В последние годы при проведении вмешательств на подкожной жировой клетчатке широко используются лазерные установки. Принцип действия лазерного излучения на кожу и подкожную жировую клетчатку достаточно хорошо изучен. При воздействии лазерным излучением запускаются процессы разрушения мембран жировых клеток и коагуляции коллагена в соединительнотканной строме подкожной жировой клетчатки и дермы. Таким образом, происходит реорганизация сетчатого слоя с последующей ретракцией кожи в результате образования нового коллагена [1—5].

Клинические результаты лазерной липосакции отражены во множестве публикаций. Однако оценка изменений эластичности и упругости (тургора) кожи при липосакции с предварительной обработкой тканей излучением лазера в доступной литературе не представлена. Поэтому нами было проведено исследование

[1] Иллюстрации воспроизводятся с разрешения Компании Cynosure® Inc., Вестфорд, Массачусетс, США, из журнала «Лазеры&эстетика», №1, 2011 г.

© Н. Михайлова и соавт., 2011 Vestn Dermatol Venerol 2011; 6: 24–31. Контактная информация: mikhailova@martinex.ru

с целью оценки влияния лазерной липосакции с вакуумным удалением жирового детрита на сокращение кожи и ее тургор в сравнении с процедурами туменесцентной липосакции.

Материал и методы

В сравнительном исследовании разных методов липосакции (лазерной и туменесцентной) приняли участие 3 соматически здоровые пациентки с жалобами на жировые отложения в области передней стенки живота и складок кожи на боковой поверхности туловища. Все женщины дали согласие на проведение лазерной и туменесцентной липосакции, а также на последующее наблюдение в течение 3 мес. после процедур.

Каждой женщине проводили липосакцию в области правой и левой половины живота разными методами: с предварительным лазерным разрушением адипоцитов и методом туменесцентной липосакции. При этом пациенткам не сообщали, какой метод использовался на каждой стороне тела. Оценку степени сокращения кожи и изменения ее тургора проводили спустя 1 и 3 мес. после процедуры.

Для оценки степени сокращения кожи в процессе исследования проводилась фотосъемка. В зоне проведения процедур у пациенток методом татуажа была произведена маркировка обрабатываемых областей — на кожу тушью были нанесены квадраты размером 5 х 5 см, покрывающие всю площадь обрабатываемой зоны (татуировку выполняли иглой 20 G). Сравнение фотографии до и после процедуры и измерение размеченной татуировками области позволили объективно оценить уменьшение площади размеченных участков. Измеряли длину, ширину, диагонали и периметр татуировок до процедуры, через 1 и 3 мес. после нее (рис. 1). Измерения проводили с помощью Vectra System (Canfield Scientific, Fairfield, NJ).

Для оценки изменения тургора кожи применяли метод DermaLab (CyberDerm, Media, PA). Суть этого метода в следующем: в центр каждого квадрата, очерченного татуированными линиями, помещался датчик DermaLab Suction Cup в форме присоски, затем, нарастающим отрицательное давление, кожу поднимали до отметки верхнего светового луча и фиксировали показатель давления (рис. 2). Коэффициент тургора кожи рассчитывали исходя из того, какое давление пришлось приложить для поднятия кожи. Чем более упругая кожа, тем более высокое давление требуется для ее поднятия.

В соответствии с целями и задачами исследования условия проведения обеих процедур были одинаковыми: использовали канюли одинакового диаметра с одинаковой длительностью процедур и интенсивностью обработки тканей, при этом эвакуировали равный объем жирового аспирата.

Для проведения лазерной липосакции в исследовании использовали лазерную систему Smartlipo™ MPX LaserBodySculptingSM с технологией SmartSense (Cynosure® Inc., США). Рабочая станция Smartlipo™ MPX была выбрана потому, что позволяет генерировать лазерное излучение с длинами волн 1064 и 1320 нм, причем не только в виде двух отдельных режимов, но и в режиме «мультиплекс», включающем последовательную генерацию излучения с указанными длинами волн в одном импульсе. Такие параметры позволяют направленно воздействовать на жировую ткань и воду, содержащуюся в соединительной ткани кожи. Под действием лазерного излучения в зоне вмешательства запускается процесс активного разрушения адипоцитов, происходит коагуляция мелких сосудов и изменение строения и свойств коллагеновых волокон соединительной ткани, что приводит к сокращению стромальных перегородок и уменьшению площади дермального слоя кожи. Еще одним преимуществом лазерной системы Smartlipo™ MPX является наличие встроенной в рукоятку микропроцессорной системы SmartSense. Она обеспечивает согласованную подачу лазерной энергии в зону обработки, тем самым исключая чрезмерное термическое повреждение кожи, что обеспечивает максимальную безопасность при использовании лазерной системы.

Лазерный липолиз проводился на уровне глубокого (до 1 см) и поверностного слоя подкожной жи-

а *б*

Рис. 1. Оценка ретракции кожи путем измерения площади татуировок: пациентка до (*а*) и после (*б*) липосакции

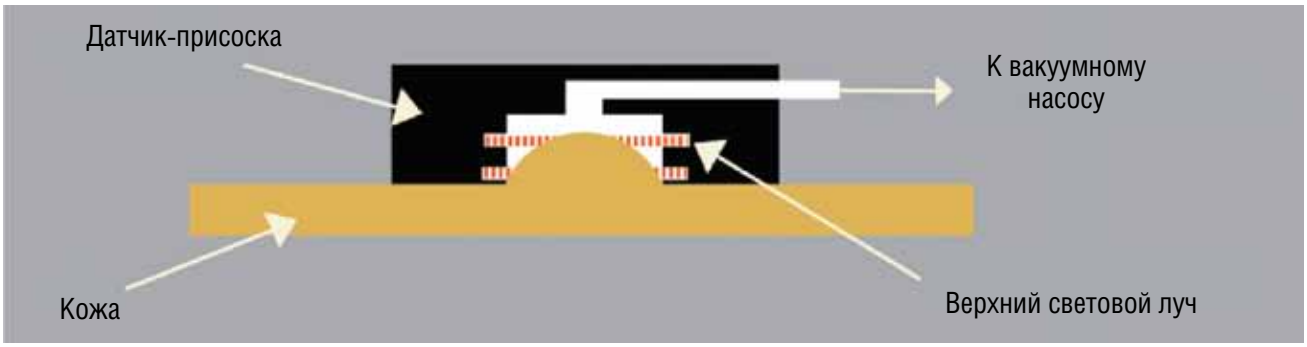


Рис. 2. Принцип работы датчика DermaLab Suction Cup

ровой клетчатки. Для осуществления температурного контроля использовали канюлю с встроенным термодатчиком. При регистрации повышения температуры в зоне воздействия выше заданной подача излучения автоматически прекращается. Предельно допустимые значения температуры для глубоких слоев клетчатки составляли 50—53 °С, для поверхностных слоев кожи — 40—42 °С.

Результаты

Все пациентки хорошо перенесли процедуру. Женщины находились под наблюдением в течение последующих 3 мес., осмотр проводился через 1 нед., 1 и 3 мес. после операции. В течение периода наблюдения развития нежелательных явлений не наблюдалось.

Пациентка Л., 40 лет, масса тела 51 кг, рост 155 см, фототип кожи II.

Диагноз: локальные отложения жира в области передней брюшной стенки, дряблость покровных тканей в области живота (рис. 3).

На кожу живота были нанесены татуировочные метки, после чего были измерены исходные площадь и тургор кожи.

После премедикации в операционной выполнена туменесцентная анестезия (1275 мл раствора Кляйна).

Подкожную жировую клетчатку в области правой половины живота обработали лазерным излучением с помощью Smartlipo Multiplex™, на левой стороне была проведена классическая туменесцентная липосакция.

Обработка правой стороны. Энергия лазерного излучения подавалась в глубокие слои подкожной жировой клетчатки с использованием технологии «мультиплекс» (последовательное воздействие излучения со следующими параметрами: мощность 20 Вт с длиной волны 1064 нм, затем 10 Вт при 1320 нм). Энергия облучения при обработке всего участка составила 40 000 Дж, в среднем по 2000 Дж на каждый квадрат размером 5 х 5 см. При обработке поверхностного слоя подкожной жировой клетчатки мощность облучения составляла 8 Вт для длин волн 1064 и 1320 нм, энергия облучения 23 300 Дж.

Обработка левой стороны на уровне глубоких и поверхностных слоев подкожной жировой клетчатки проводилась с помощью канюли.

а *б*

Рис. 3. Пациентка Л. до (*а*) и после (*б*) липосакции

Аспирация проводилась в обеих областях живота, удалено по 365 мл аспирата с каждой стороны.

Пациентка хорошо перенесла процедуру, нежелательных явлений в период последующего наблюдения в течение 3 мес. не наблюдалось.

Через 1 и 3 мес. проводилось сравнение участков, обработанных лазером и методом туменесцентной липосакции.

Через 1 мес. тургор кожи оказался ниже исходного уровня на обеих сторонах живота. Спустя 3 мес. после операции у пациентки наблюдалось повышение тургора кожи на 175% на стороне, обработанной с помощью лазерной липосакции.

Сокращение площади кожи относительно исходного уровня на стороне, обработанной с помощью лазерной липосакции, спустя 1 мес. составило 18%, а на стороне, обработанной методом традиционной липосакции, — 13%.

Через 3 мес. на стороне, обработанной лазером, площадь кожи сократилось на 27%, на другой стороне — на 25%.

Пациентка К., 28 лет, масса тела 58,5 кг, рост 158 см, фототип кожи III.

На коже живота имеются рубцовые изменения (стрии). После быстрого снижения массы тела кожа живота стала дряблой.

На кожу обрабатываемой области были нанесены татуировочные метки, после чего были измерены исходные площадь и тургор кожи. После премедикации в операционной проведена туменесцентная анестезия (1600 мл раствора Кляйна).

В области левой половины живота процедуру проводили с предварительной обработкой лазерным излучением с помощью Smartlipo Multiplex™, на правой стороне была проведена классическая туменесцентная липосакция.

Обработка левой стороны. На левой стороне живота лазерная липосакция проводилась с подачей энергии излучения в глубокие слои подкожной жировой клетчатки по технологии «мультиплекс» (параметры Smartlipo Multiplex™: 20 Вт для длины волны 1064 нм и 10 Вт для длины волны 1320 нм), всего — 24 000 Дж на весь участок.

Поверхностный слой подкожной жировой клетчатки (на глубину 1,0 см) обработан лазерным излучением по технологии «мультиплекс» (мощность 8 Вт для длины волны 1064 нм и 8 Вт для длины волны 1320 нм, всего — 22 948 Дж). Обработку прекращали при повышении температуры тканей до 42 °С.

Обработка правой стороны. На правой стороне после выполнения туменесцентной анестезии с помощью канюли проводилась обработка жировой ткани в глубоких и поверхностных слоях.

Жир аспирировали с обеих сторон живота. Всего было удалено 900 мл, в равных количествах с каждой из сторон.

Пациентка хорошо перенесла процедуру, контрольный осмотр проводили через 1 нед., 1 и 3 мес., нежелательных явлений в период наблюдения не отмечалось.

Через месяц тургор кожи оказался ниже исходного уровня на обеих сторонах живота. Однако спустя 3 мес. после операции наблюдалось увеличение показателей тургора на 67% тканей, обработанных лазером, и только на 20% в области проведения классической туменесцентной липосакции. В целом на стороне, обработанной с помощью лазерной липосакции, результаты повышения показателей тургора оказались на 87% выше, чем на стороне, где проводилась туменесцентная липосакция.

Через 1 и 3 мес. в области проведения лазерной процедуры площадь кожи уменьшилась на 9 и 19% соответственно, а в области проведения классической липосакции — на 2 и 6% соответственно.

Пациентка А., 49 лет, без соматической патологии, масса тела 69 кг, рост 163 см, фототип II.

Диагноз: локальные жировые отложения и дряблость кожи в области боковых поверхностей туловища (рис. 4, *а*).

На кожу в области боковых поверхностей туловища нанесли татуировочные метки и измерили исходные площадь и тургор кожи.

После премедикации в операционной была выполнена туменесцентная анестезия (1150 мл раствора Кляйна).

Подкожную жировую клетчатку в области правой боковой поверхности туловища обработали лазерным излучением с помощью Smartlipo Multiplex™, на левой стороне была проведена классическая туменесцентная липосакция.

Обработка правой стороны. Энергия лазерного излучения подавалась в глубокие слои подкожной жировой клетчатки с использованием технологии «мультиплекс». Энергия излучения при обработке глубокого и поверхностного слоев составила 35 000 и 21 500 Дж соответственно.

Обработка левой стороны была проведена с помощью канюли в глубоких и поверхностных слоях подкожной жировой клетчатки. Аспирацию жировой ткани проводили в области боковых поверхностей туловища, всего было удалено по 345 мл с каждой стороны.

Пациентка хорошо перенесла процедуру, нежелательных явлений в период последующего наблюдения в течение 3 мес. не отмечалось. Обработанные участки сравнивали через 1 и 3 мес. Через 1 мес. показатели тургора кожи были ниже исходного уровня в обеих обработанных областях. Спустя 3 мес. после операции наблюдалось увеличение показателей тургора на 75% в области, обработанной лазером, и только на 25% в области проведения классической туменесцентной липосакции.

а *б*

Рис. 4. Пациентка А. до (*а*) и после (*б*) коррекции локальных жировых отложений в области боковых поверхностей туловища методом лазерной (справа) и туменесцентной липосакции (слева)

Через 1 и 3 мес. сокращение площади кожи относительно исходного уровня в области проведения лазерной липосакции составило 10 и 18% соответственно, а в области обработки методом традиционной липосакции — 5 и 11% соответственно (рис. 4, *б*).

Выводы

Полученные результаты показали повышение тургора и эластичности кожи у всех пациенток, получавших процедуры лазерного липолиза. Анализ результатов исследования свидетельствует, что данные изменения не были обусловлены одной лишь механической обработкой: на стороне, обработанной излучением лазера по технологии «мультиплекс», достигнуто более выраженное сокращение кожи и повышение ее тургора по сравнению со стороной, где проводилась классическая туменесцентная липосакция. Обобщая приведенные наблюдения можно сделать следующие выводы:

1. Лазерная липосакция является высокоэффективной процедурой, имеющей очевидные преимущества по сравнению с традиционной липосакцией.

2. Хорошие показатели повышения тургора и эластичности кожи, безопасность и удобство в использовании позволяют считать обоснованным и целесообразным применение лазерной системы Smartlipo MPX в коррекции локальных жировых отложений.

Практические рекомендации:

1. С целью достижения оптимальных клинических результатов необходимо строго придерживаться рекомендованных параметров лазерного излучения и температурного режима.

2. При рекомендации пациенту процедуры лазерной липосакции врачом должен быть собран весь анемнез и учтены противопоказания к процедуре.

3. Пациенты должны быть предупреждены о возможных побочных эффектах.

4. Интервал между повторными процедурами лазерной липосакции должен составлять не менее 1 мес.

5. Лазерная липосакция может рассматриваться как эффективный метод коррекции локальных жировых отложений, но не как способ лечения ожирения.

Литература

1. Ichikawa K., Miyasaka M., Tanaka R. et al. Histologic evaluation of the pulsed Nd: YAG Laser for laser lipolysis. Lasers Surg Med 2004; 36: 43—46.
2. Badin A., Moraes L., Gondek L. et al. Laser lipolysis: flaccidity under control. Aesth Plast Surg 2002; 26: 335—339.
3. Goldman A., Schavelzon D., Blugerman G. Laser-lipolysis: liposuction using Nd-YAG laser. Rev Soc Bras Cir Plast 2002; 17: 17—26.
4. Goldman A. Submental Nd: YAG laser-assisted liposuction. Lasers Surg Med 2006; 38: 181—184.
5. Dang Y., Ren Q., Liu H. et al. Comparison of histologic, biochemical and mechanical properties of murine skin treated with the 1064 nm and 1320 nm Nd-YAG lasers. Exp Dermatol 2005; 14: 876—882.

Памяти Валентины Николаевны Бедновой

In memoriam of V.N. Bednova

26 сентября 2011 г., на 84-м году жизни, после тяжелой продолжительной болезни ушла от нас выдающийся ученый-микробиолог, доктор медицинских наук, профессор **Валентина Николаевна Беднова.** Наука лишилась крупного ученого, автора многих трудов по проблемам морфологии возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, иммунитета, разработки и стандартизации микробиологических исследований в дерматовенерологии.

В.Н. Беднову отличали глубокая преданность науке, творческая энергия, высокая работоспособность. Она была ученым милостью божьей. Ее книги и статьи по вопросам диагностики инфекций, передаваемых половым путем, вызывали и продолжают вызывать неиссякаемый интерес как у нас в стране, так и за рубежом.

В.Н. Беднова относится к старшему поколению российских ученых-микробиологов, работавших в области дерматовенерологии. Она родилась 31 января 1927 г. в г. Борисоглебске Воронежской области, в 1951 г. окончила лечебный факультет Ставропольского государственного медицинского института. С 1956 года жизнь Валентины Николаевны была связана с Центральным научно-исследовательским кожно-венерологическим институтом, являющимся ныне Государственным научным центром дерматовенерологии и косметологии Российской Федерации (ГНЦДК).

В ГНЦДК В.Н. Беднова прошла путь от младшего научного сотрудника до заведующего отделением микробиологии. В 1957 г. В.Н. Беднова защитила кандидатскую диссертацию на тему «Значение зерен-гранул культуральной бледной трепонемы для развития этой трепонемы», а в 1969 году — докторскую диссертацию на тему «Серологическая диагностика сифилиса методом иммунофлюоресценции». В своей докторской диссертации В.Н. Беднова впервые в нашей стране привела результаты изучения 8 модификаций реакции иммунофлюоресценции для серодиагностики сифилиса с отечественными материалами и ингредиентами, установила их высокую чувствительность и специфичность, после чего реакция была широко внедрена в практику здравоохранения страны. Была установлена иная природа флюоресцирующих антител по сравнению с реагинами, преципитинами, агглютининами, лизинами и иммобилизинами, что указало на необходимость использования нескольких реакций при обследовании пациента на сифилис.

Кроме разработки методов серологической диагностики сифилиса научная работа В.Н. Бедновой была посвящена совершенствованию лабораторной диагностики гонореи, трихомониаза и кандидоза, стандартизации питательных сред для выделения гонококков и трихомонад, устойчивости гонококка, иммунитету при гонорее и трихомониазе, а также гнойничковым заболеваниям кожи. Многолетние исследования В.Н. Бедновой явились ценным вкладом в науку о возбудителях инфекций, передаваемых половым путем.

В.Н. Беднова была талантливым педагогом и организатором. Подготовленные ею лекции пользовались неизменным успехом у врачей, клинических ординаторов и аспирантов; организованные по за-

даниям Министерства здравоохранения инспекционные поездки и циклы внешнего контроля качества лабораторной диагностики позволили существенно повысить качество медицинской помощи больным ИППП.

Главным делом всей своей жизни Валентина Николаевна Беднова считала работу с учениками. Под ее руководством было выполнено и защищено 40 докторских и кандидатских диссертаций. Разработанные В.Н. Бедновой и ее учениками микробиологические методы широко внедрены в практику научно-исследовательских институтов и лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации.

Отличительными чертами В.Н. Бедновой были скромность, чуткость и внимательность к людям. Она пользовалась заслуженным авторитетом и большим уважением со стороны всех, кто ее знал, работал и общался с нею.

Кончина В.Н. Бедновой стала тяжелой утратой для нашей науки, для всех тех, кому посчастливилось знать ее лично, для тех, кто читал ее труды. Уход таких людей, как Валентина Николаевна Беднова, никогда не бывает случайным и никогда — окончательным. В сердцах всех, кто ее знал, кто общался и работал с нею, В.Н. Беднова оставила о себе самую светлую память.

Администрация Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии выражает искреннее и глубокое соболезнование семье и близким В.Н. Бедновой.

Памяти Леонида Дмитриевича Тищенко

In memoriam of L.D. Tishchenko

21 января 2011 г. ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор **Леонид Дмитриевич Тищенко**.

Л.Д. Тищенко родился 21 июня 1930 г. в Москве. В 1956 году закончил 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова. По окончании работал на кафедре кожных и венерических болезней института до 1968 года. В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изучение динамики содержания в крови пантотеновой кислоты и пиридоксина и их значение в терапии больных красной волчанкой». С 1968 по 1970 г. Л.Д. Тищенко работал в отделе дерматологии Центрального научно-исследовательского кожно-венерологического института Министерства здравоохранения СССР.

С 1970 по 2000 г. Л.Д. Тищенко являлся заведующим кафедрой кожных и венерических болезней Университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы. В 1980 Л.Д. Тищенко защитил докторскую диссертацию на тему «Новый метод противорецидивного лечения экземы и псориаза фитовитаминными средствами».

Л.Д. Тищенко является основоположником витаминологии в дерматовенерологии. Будучи блестящим клиницистом, он большое внимание уделял изучению эффективности витаминов нового поколения — коферментных витаминных препаратов (кокарбоксилаза, пикамилон, пиридоксальфосфат, кобамамид, фосфаден, дипромоний, пантогам и др.) в комплексной терапии больных дерматозами. Им разработан ряд сложнейших методик по определению содержания циркулирующих витаминов и коферментов у больных различными дерматозами. Разработанное Л.Д. Тищенко научное направление позволило глубже понять значение витаминов и их коферментов в механизме развития некоторых хронических дерматозов с частыми рецидивами и разработать новые, более эффективные методы их лечения .

Л.Д. Тищенко — автор более 200 печатных работ как в российской, так и в зарубежной печати. Под его руководством издано 6 монографий. Леонид Дмитриевич большое внимание уделял подготовке медицинских научных кадров. При его научном консультировании и руководстве выполнены 32 кандидатские и 4 докторские диссертации. Под руководством Л.Д. Тищенко проводили исследования аспиранты крупных зарубежных научных центров: Йемена, Танзании и Норвегии, Иордании, Ирака, Сирии, Ливана и Ливии, Кипра (MD. Pampos Charalambous), Шри-Ланки, Маврикия. За огромный вклад в подготовку научных кадров, успехи в педагогической и лечебной работе ему было присвоено звание «Заслуженный профессор РУДН».

Будучи бессменным членом экспертной комиссии ВАК Министерства образования и науки России по дерматовенерологии, Л.Д. Тищенко в течение многих лет выполнял большую работу по экспертизе диссертационных работ.

Коллеги по работе и друзья знали его как справедливого, доброжелательного и отзывчивого человека.

Коллектив Российского университета дружбы народов, ученики и коллеги выражают глубокое соболезнование родным и близким профессора Л.Д. Тищенко. Память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

К 90-летию со дня рождения Иосифа Израилевича Ильина

In memoriam of I.I. Ilyin

И.И. Ильин родился 22 октября 1921 г. в г. Москве. В 1944 г. закончил Военно-морскую медицинскую академию и был направлен в бригаду траления Краснознаменного Балтийского флота, в которой служил до окончания Великой Отечественной войны. С 1947 по 1950 г. он обучался в адъюнктуре при кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, по окончании которой защитил кандидатскую диссертацию «Пиротерапия экспериментального сифилиса». С 1950 по 1965 г. И.И. Ильин являлся главным дерматовенерологом Краснознаменного Черноморского флота; вышел в отставку в звании капитана 1-го ранга медицинской службы.

С 1965 по 1991 г. профессор И. И. Ильин заведовал кафедрой кожных и венерических болезней Челябинского медицинского института, а с 1991 г. и до последних дней своей жизни являлся профессором этой кафедры.

С середины 50-х годов прошлого века по предложению члена-корр. АМН СССР С.Т. Павлова и при консультативной помощи проф. И.М. Порудоминского он начал углубленно заниматься проблемой негонококковых уретритов у мужчин. Результаты этой работы легли в основу монографии «Венерические негонококковые уретриты у мужчин» (М; Медгиз, 1962) и его докторской диссертации. Профессор И.И. Ильин одним из первых в отечественной венерологии указал на роль хламидийной инфекции в урогенитальной патологии и развитии болезни Рейтера, разработал критерий распознавания трихомонад в окрашенных метиленовым синим препаратах. Он придавал особое значение эпидемиологии негонококковых уретритов в то время, как само существование негонококковых уретритов вообще ставилось под сомнение.

И.И. Ильин выдвинул и обосновал гипотезу о двухстадийном течении болезни Рейтера (выделив фазу инфекционного и фазу иммунного воспаления), которая получила широкое признание в настоящее время. Много сделал профессор И.И. Ильин для разработки непрерывного однокурсового метода лечения ранних форм сифилиса, показав при этом нецелесообразность обязательного ликворологического исследования больных сифилисом при отсутствии клиники поражения нервной системы.

Глубокая эрудиция и широкий круг интересов позволили И.И. Ильину внести серьезный вклад в изучение ряда проблем дерматологии и дерматоонкологии. Его перу принадлежат работы, посвященные синдрому линяющей или отпадающей кожи, поражению легких при невоксантоэндотелиоме, первое описание в нашей стране ринофимоподобного плоскоклеточного рака кожи, а также ряд публикаций по кератоакантоме кожи и слизистых, эритроплазии Кейра, порфириновой болезни, люпускарциноме при красной волчанке, туберкулезу кожи и т. д.

Основными научными направлениями кафедры, руководимой И.И. Ильиным, являлись: негонококковые воспаления мочеполовых органов мужчин, женщин и детей, включая хламидиозы и их осложнения (диссертации М.И. Глузмина, А.А. Кобелева, О.Г. Кар-

повской, Н.П. Евстигнеевой и др.), болезнь Рейтера (диссертации И.И. Ильина, Ю.Н. Ковалева, О.В. Лысенко), совершенствование методов лечения сифилитической инфекции (диссертации Б.Г. Яровинского, Я.И. Бондаревского, М.Р. Таумина, И.И. Долгушина и др.), изучение проблемы дерматоонкологии (диссертации В.А. Молочкова, Т.П. Писклаковой).

Много внимания ученый уделял методике преподавания дерматологии и венерологии в медицинских институтах. И.И. Ильин создал уникальную слайдотеку проявлений кожных и венерических болезней. Блестящие лекции Иосифа Израилевича, которые он читал артистично, образно, ярко, зачастую сопровождая клинические случаи слайдами, с восхищением слушали студенты не только медицинского института, но и других вузов Челябинска. Консультации, заседания общества дерматовенерологов, проводимые профессором Ильиным, были для врачей бесценной школой профессионального роста, а также неоценимой помощью в лечении больных.

Профессор И.И. Ильин является автором 325 печатных работ, в том числе монографии «Негонококковые уретриты у мужчин», выдержавшей три издания (М; Медицина, 1977, 1983 и 1991), соавтором двух изданий учебника по дерматовенерологии для студентов, монографий — «Венерические болезни» (под ред. О.К. Шапошникова), «Лечение кожных болезней» (под ред. А.Л. Машкиллейсона), монографии «Кандидозы кожи и слизистых оболочек», «Кератоакантома», монотематического сборника и монографии «Болезнь Рейтера», ряда методических рекомендаций Минздрава СССР и РСФСР, научно-популярных книг, статей в Большой медицинской (3-е издание) и Малой медицинской энциклопедиях (2-е издание).

Под руководством профессора Иосифа Израилевича Ильина подготовлены 3 доктора и 13 кандидатов медицинских наук. И.И. Ильин являлся членом редакционного совета журнала «Вестник дерматологии и венерологии», членом научного совета по дерматологии и венерологии АМН СССР; он был избран почетным членом Всероссийского научного общества дерматологов и венерологов, членом правления Всесоюзного научного общества дерматовенерологов. Иосиф Израилевич — участник и инвалид Великой Отечественной войны, награжден орденом «Отечественной войны» II степени, двумя орденами Красной Звезды, двумя медалями «За боевые заслуги» и 14 другими медалями.

Высокая эрудиция и глубина научных взглядов принесли И.И. Ильину заслуженную славу как выдающемуся российскому ученому. Его многогранная научная, врачебная и педагогическая деятельность получила всеобщее признание коллег как одного из ведущих и авторитетных дерматовенерологов нашей страны.

Ю.Н. Ковалев, О.Р. Зиганшин
Кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО ЧелГМА
Минздравсоцразвития России

Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа

(23—24 сентября 2011 г., г. Краснодар)

Conference of dermatovenerologists and cosmetologists from the southern federal district

(September 23—24, 2011, Krasnodar)

23—24 сентября 2011 года в г. Краснодаре состоялась Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа.

Организаторы конференции: ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России, Департамент здравоохранения Краснодарского края, ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», АНО ДО «Бизнес-Консалт».

С открытием Конференции участников поздравили руководитель Департамента здравоохранения Краснодарского края Е.Н. Редько, ректор Кубанского государственного медицинского университета С.Н. Алексеенко, главный внештатный специалист-эксперт по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, академик РАМН, профессор А.А. Кубанова.

В работе Конференции приняли участие более 300 делегатов из Краснодара, Москвы, Новороссийска, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону, Томска, Волгограда, Ставрополя, Екатеринбурга, Сочи, Анапы, Омска, Астрахани, Республики Адыгея, Ханты-Мансийского автономного округа и других субъектов Российской Федерации.

Научная программа Конференции включала секционные заседания, посвященные актуальным вопросам организации оказания специализированной помощи по профилю «дерматовенерология», современным методам диагностики и лечения дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем, новым технологиям в косметологии, эстетической и антивозрастной медицине.

Были проведены сателлитные симпозиумы: «Атопический дерматит: новые возможности адъювантной терапии», «Новое поколение биологической терапии псориаза», «Современные возможности в лечении акне», интерактивный круглый стол, посвященный особенностям наружной терапии псориаза, а также мастер-класс, на котором были представлены современные технологии омоложения с применением гиалуроновой кислоты.

Проведено совещание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по дерматовенерологии и косметологии. Обсуждались следующие вопросы: внесение изменений в Приказ Минздравсоцразвития России от 16 марта 2010 г. № 151н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля и больным лепрой» в деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля, оказание высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», выполнение мероприятий подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2001—2012 годы)» в 2011 году.

На секционном заседании «Организация оказания специализированной медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля» академиком РАМН, профессором А.А. Кубановой был сделан доклад «Анализ деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2010 год», в котором были представлены отчетные формы государственного статистического наблюдения, данные по оказанию специализированной медицинской помощи по профилю «дерматовенерология», данные по заболеваемости и оказанию медицинской помощи больным ИППП, по распространенности и заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации в 2010 году.

Главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Южного федерального округа М.И. Глузмин осветил состояние и перспективы развития дерматовенерологической помощи в Краснодарском крае. Профессор Д.В. Заславский представил доклад о современном состоянии оказания дерматологической помощи детскому населению.

Большой интерес у слушателей вызвало секционное заседание «Академия акне», на котором подробно были представлены такие аспекты, как патофизиология, клиника, терапия акне с позиций доказательной медицины, постэруптивные изменения и их эффективная коррекция.

В секционном заседании, посвященном новообразованиям кожи, была дана характеристика эпителиальным, меланоцитарным опухолям кожи, сопровождающаяся описанием основных принципов дерматоскопии.

В ряде докладов рассматривались проблемы диагностики и лечения распространенных дерматозов (атопического дерматита, псориаза, вульгарной пузырчатки, акне, кожного зуда, грибковых заболеваний кожи и ее придатков), а также урогенитальной папилломавирусной, микоплазменной, хламидийной, герпесвирусной инфекции, сифилиса, вульвовагинального кандидоза.

В секционных заседаниях, посвященных косметологии, эстетической и антивозрастной медицине, были рассмотрены инъекционные методы, квантовые технологии (лазеро- и фототерапия), диагностика заболеваний волос, дисморфофобия в практике косметолога, сочетанное применение контурной пластики и аппаратных методов, преимущества нехирургических методов нитевой подтяжки лица, изменения кожи в период постменопаузы и принципы их коррекции.

Закрытие Конференции состоялось 24 сентября 2011 года.

Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа

(10—11 ноября 2011 г., г. Казань)

Conference of dermatovenerologists and cosmetologists from the volga federal district

(November 10—11, 2011, Kazan)

10—11 ноября 2011 года в Казани состоялась Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа.

Организаторы конференции: ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России, Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» (Татарстанское региональное отделение), ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, АНО ДО «Бизнес-Консалт».

С открытием Конференции делегатов поздравили директор ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, главный внештатный специалист-эксперт по дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Президент Российского общества дерматовенерологов и косметологов, академик РАМН, профессор А.А. Кубанова и ректор Казанского государственного медицинского университета, профессор А.С. Созинов.

В работе Конференции приняли участие 400 делегатов из Республики Татарстан, Москвы, Екатеринбурга, Чувашской Республики, Самары, Санкт-Петербурга, Саратова, Архангельска, Ярославля, Ижевска, Пензы, Ростова-на-Дону, Оренбурга, Нижнего Новгорода, Ульяновска, Перми, Новосибирска, Кирова, Республики Марий Эл и других субъектов Российской Федерации.

Современные методы диагностики и терапии болезней кожи и инфекций, передаваемых половым путем, актуальные тенденции в косметологии, антивозрастной и эстетической медицине являлись главной темой заседаний.

Научная программа Конференции включала пленарное, секционные заседания, интерактивный круглый стол, сателлитные симпозиумы, мастер-классы.

В пленарном заседании «Организация оказания специализированной помощи по профилю «дерматовенерология» главный врач Республиканского клинического кожно-венерологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан, главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии Республики Татарстан и Приволжского федерального округа И.К. Минуллин отразил в своем докладе состояние и перспективы развития дерматовенерологической помощи в Республике Татарстан. Ю.И. Матушевская представила сведения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» больным Приволжского федерального округа. Профессор Д.В. Заславский в своем докладе осветил современное состояние и перспективы развития оказания дерматовенерологической помощи детям. Профессор Е.Н. Волкова доложила о нормативно-правовом обеспечении дополнительного профессионального образования врачей по специальности «косметология».

В секционном заседании «Актуальные вопросы дерматовенерологии» докладчиками на высоком уровне были освещены наиболее значимые проблемы дерматовенерологии: современные методы терапии дерматозов, стратегия выбора методов лечения различных форм псориаза, лечение витилиго, диагностика и терапия инфекций, передаваемых половым путем, на современном этапе.

Проведено совещание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по дерматовенерологии и косметологии и обсуждение проекта клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов по лечению псориаза.

Сателлитные симпозиумы и интерактивный круглый стол были посвящены современным возможностям в лечении таких дерматозов, как акне, псориаз, микробная экзема, пиодермия.

Большой интерес у слушателей Конференции вызвали мастер-классы, которые проводились по следующим тематикам: «Лазерная биоревитализация. Антивозрастной уход. Демонстрация методики», «Возможности технологии TriLipo в программах омоложения лица», «Приоритетные техники введения филлеров при проведении процедур объемного моделирования в различных анатомических областях», «Биоревитализация и контурная пластика».

В секционных заседаниях по косметологии, антивозрастной и эстетической медицине обсуждались вопросы применения квантовых технологий, осложнения после перенесенной мастопексии, современные направления в диагностике и лечении целлюлита, инъекционные методы омоложения лица в программах антивозрастной и эстетической медицины, технологии коррекции диффузного поражения волос, профилактические мероприятия при ожирении.

Закрытие Конференции состоялось 11 ноября 2011 года.